

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-SÜBSTİTÜE-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR**

Ecz. Mustafa Mert SIRIM

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ankara
2019**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 2-SÜBSTİTÜE-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR**

Ecz. Mustafa Mert SIRIM



**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN**

**Ankara
2019**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BAZI 2-SÜBSTİTÜE-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR
Öğrenci: Mustafa Mert SIRIM
Danışman: Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN

Bu tez çalışması 05/08/2019 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	<i>Prof. Dr. Ayla BALKAN</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	
Tez Danışmanı:	<i>Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	
Üye:	<i>Prof. Dr. Fügen ÖZKANLI</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	
Üye:	<i>Doç. Dr. Meltem ÜNLÜSOY</i> <i>Ankara Üniversitesi</i>	
Üye:	<i>Dr. Öğr. Üyesi Keriman ÖZADALI SARI</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

09 Ağustos 2019


Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi/ H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü/ Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü/ Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren ...ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

19.08.19

(imza)



Mustafa Mert SIRIM

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

*Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulutarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.


(imza)
Mustafa Mert SIRIM

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımız sırasında sonsuz sevgi ve sabırla bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, en zor zamanımda yanımda olan ve bugün bu tezin yapılmasında en büyük pay sahibi olan değerli hocam Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN'a,

Anabilim dalımızın tüm imkanlarını bizlere sunan değerli hocam Prof. Dr. Ayla Balkan'a,

Kütle spektrum analizlerini yaparak değerli katkılarını sunan Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya,

IR spektrum analizlerini yapan ve laboratuvar çalışmalarımnda danışma şansına nail olduğum Dr. Öğr. Üyesi Keriman ÖZADALI SARI'ya,

NMR spektrum analizlerini gerçekleştirerek tezime kıymetli katkılar yapan Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Maddelerin elementel analizlerini yapan Doç. Dr. Mehmet ALP hocama,

Biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Prof. Dharmarajan Sriram'a,

Destek ve yardımlarını esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı üyesi hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışanlarına,

Hayatımın her anında sonsuz desteğini arkamda hissettiğim babam Engin, annem Süreyya, kardeşlerim Merve ve Bora'ya,

Birlikte büyüdüğüm, hayatıma tarifsiz anlamlar katan, asla ödeyemeyeceğim desteklerini sunan ve nihayet evlilik bağı ile yollarımızı birleştireceğimiz nişanlım Tülay'a,

Şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

SIRIM, M. M., Bazı 2-Sübstitüe-1H-Benzimidazol Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2019. Bu çalışmada, biri literatürde kayıtlı 12 adet 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (3a-l) ve 3 adet 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril (4a, b ve f) bileşiği sentezlenmiş ve antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Hedef bileşikler olan 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitriller (3a-l), 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetonitril (1) ve 4-(4-sübstitüepiperazin)benzaldehitler (2a-l)'in kondenzasyonu sonucu kazanılmıştır. 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitriller (4a, b ve f) ise akrilonitrillerin sodyum borhidrür ile redüksiyonları sonucu elde edilmişlerdir. Söz konusu bileşiklerin kimyasal yapıları, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Hedef bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* aktiviteleri, izoniyazit, rifampisin, etambutol ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Bileşiklerden 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril yapısındaki (3b)'nin, *M. tuberculosis*'e karşı 0,78 µg/mL MİK değeri ile serinin en aktif türevi olduğu ve etambutolden (MİK= 1,56 µg/mL) daha yüksek antimikobakteriyel etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşiğin besin açlık modeli deneyinde *M. tuberculosis*'e karşı referans ilaçlar olan izoniyazit, siprofloksasin, rifampisin ve moksifloksasinden daha aktif olduğu bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda, 3b'nin, *M. tuberculosis*'in aktif ve latent formlarıyla savaşmak için umut verici bir bileşik olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, akrilonitril, antimikobakteriyel aktivite, besin açlık modeli deneyi.

ABSTRACT

SIRIM, M. M., Studies on Some 2-Substituted-1H-Benzimidazole Derivatives, Hacettepe University Graduate School Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara 2019. In this study, 12 (1 of registered in the literature) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(4-substitutedpiperazin-1-yl)phenyl)acrylonitrile (3a-l) and 3 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(4-substitutedpiperazin-1-yl)phenyl)propanenitrile (4a, b and f) was synthesized and their antimycobacterial activity were investigated. The target compounds 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(4-substitutedpiperazin-1-yl)phenyl)acrylonitrile (3a-l) was obtained by condensation of 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)acetonitrile (1) and 4-(4-substitutedpiperazine)benzaldehydes (2a-l). 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(4-substitutedpiperazin-1-yl)phenyl)propanenitriles (4a, b and f) were obtained by reduction of acrylonitriles with sodium borohydride. The chemical structures of these compounds were determined by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass spectroscopy and elemental analysis methods. The *in vitro* activities of the target compounds against *M. tuberculosis* H37Rv were tested comparatively with isoniazide, rifampicin and ethambutol. It was observed that 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(4-(4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylonitrile (3b) was the most active derivative of the series with MIC value of 0.78 µg / mL against *M. tuberculosis* and had higher antimycobacterial activity than ethambutol (MIC = 1.56 µg / mL). In addition, this compound was found to be more active in the nutrition starvation model experiment than isoniazid, ciprofloxacin, rifampicin and moxifloxacin, which are reference drugs against *M. tuberculosis*. Based on these results, 3b is thought to be a promising compound to combat the active and latent forms of *M. tuberculosis*.

Key Words: Benzimidazole, acrylonitrile, antimycobacterial activity, nutrition starvation model test.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xx
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Benzo[d]imidazoller	5
2.1.1. Benzo[d]imidazollerin Sentez Yöntemleri	6
2.1.2. Benzo[d]imidazollerin Kimyasal Özellikleri	12
2.1.3. Benzo[d]imidazollerin Spektral Özellikleri	14
2.1.4. Benzo[d]imidazollerin Biyolojik Özellikleri	19
2.2. Akrilonitriller	22
2.2.1. Akrilonitrillerin Sentez Yöntemleri	23
2.2.2. Akrilonitrillerin Kimyasal Özellikleri	28
2.2.3. Akrilonitrillerin Spektral Özellikleri	31
2.2.4. Akrilonitrillerin Biyolojik Özellikleri	35
2.3. Tüberküloz ve Antitüberküler İlaçlar	40

3. GEREÇ ve YÖNTEM	48
3.1. Kimyasal Çalışmalar	48
3.1.1. Materyal	48
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	48
3.1.3. Analitik Yöntemler	49
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	50
3.2.1. Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları	50
3.2.2. Besin Açlık Modeli Deneyi	51
4. BULGULAR	52
4.1. Kimyasal Çalışmalar	52
4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	73
4.2.1. <i>M. tuberculosis</i> Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi	73
4.2.2. Besin Açlık Modeli Deneyi	75
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	84
7. KAYNAKLAR	85
8. EKLER	
EK-1: Turnitin Ekran Görüntüsü	
EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
EK-3: Sentezi Yapılan Bileşiklerin IR, Kütle, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumları	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
β	Beta
σ	Orto
δ	Sigma
μ	Mikro
18-crown-6	1,4,7,10,13,16-hekzahidrooktadekan
3LL	Lewis Akciğer Kanseri Hücre Hattı
A-427	İnsan Akciğer Karsinom Hücre Hattı
ANOVA	Varyans Analizi
ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
CDCl₃	Dötero Kloroform
CO₂	Karbondioksit
DAN-G	Pankreas Hücre Hattı
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en
DMF	N,N-dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
E.d	Erime Derecesi

ESI-MS	Elektron Sprey İyonizasyonu Kütle Spektroskopisi
DU145	İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HMPA-d₁₈	Dötero hekzametilfosforamit
IC₅₀	Yarı maksimum inhibitör konsantrasyon
IR	Infrared
KYSE	İnsan Özefageal Skuamöz Hücreli Karsinom
LCLC-103H	Büyük Hücreli Akciğer Kanseri Hücre Hattı
LJ	Löwenstein – Jensen
Log	Logaritmik
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
MABA	Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi
MCF7	Meme Kanseri Hücre Hattı
Mdr-TB	Çoklu İlaça Dirençli Tüberküloz
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
MPN	Most Probable Number
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
Ni(dppp)Cl₂	1,3-Bis(difenilfosfino)propan

NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
RNA	Ribonükleik Asit
RT-4	İnsan İdrar Kesesi Hücre Hattı
RT-112	İdrar Kesesi Geçiş Hücreli Karsinomu
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermis</i>	<i>Staphylococcus epidermis</i>
SF268	Merkezi Sinir Sistemi Hücre Hattı
TB	Tüberküloz
THF	Tetrahidrofuran
tRNA	Taşıyıcı Ribonükleik Asit
TMSCN	Trimetilsilil siyanit
WIL-2NS	İnsan B Lenfosit Hücre Hattı
Xdr-TB	Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
1.1.	Antimikobakteriyel etkiye sahip benzo[<i>d</i>]imidazol yapısı taşıyan bileşikler	2
1.2.	Antimikobakteriyel etkiye sahip akrilonitril yapısı taşıyan bileşikler	3
2.1.	Benzo[<i>d</i>]imidazol	5
2.2.	Benzo[<i>d</i>]imidazolün numaralandırılması	5
2.3.	Benzo[<i>d</i>]imidazol tautomerisi	5
2.4.	<i>o</i> -Fenilendiaminden hareketle benzo[<i>d</i>]imidazol sentezi	6
2.5.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve karboksilik asitlerden hareketle benzimidazol sentezi	7
2.6.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve asit anhidrilerden hareketle benzimidazol sentezi	7
2.7.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve esterlerden hareketle benzimidazol sentezi	8
2.8.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve amitlerden hareketle benzimidazol sentezi	8
2.9.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve açıl klorürlerden hareketle benzimidazol sentezi	8
2.10.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve siyanojen bromürden hareketle benzimidazol sentezi	9
2.11.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve aldehitlerden hareketle benzimidazol sentezi	9
2.12.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi	9
2.13.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi	10
2.14.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi	10
2.15.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve karbondioksitten hareketle benzimidazol sentezi	10

2.16.	<i>o</i> -Fenilendiamin ve nitro bileşiklerinden hareketle benzimidazol sentezi	11
2.17.	Monoaçıl <i>o</i> -fenilendiaminden ve hareketle benzimidazol sentezi	11
2.18.	Benzimidazolün 1-(2-aminofenil)-3-alkiltiyöüre bileşiklerinden hareketle sentezleri	11
2.19.	Benzimidazolün N-alkilasyon reaksiyonu	12
2.20.	Benzimidazolün N-açılasyon reaksiyonu	12
2.21.	Benzimidazollerin benzoik asitler ile reaksiyonu	13
2.22.	Benzimidazollerin <i>Grignard</i> reaktifleri ile reaksiyonu	13
2.23.	Benzimidazollerin <i>Mannich</i> reaksiyonları	13
2.24.	Benzimidazollerin <i>Mannich</i> reaksiyonları	14
2.25.	Benzimidazollerin <i>Mannich</i> reaksiyonları	14
2.26.	Lansoprazol	15
2.27.	Omeprazol sülfid	15
2.28.	Omeprazol sülfidin DMSO-d ₆ ve CDCl ₃ solvanları içinde alınan ¹ H-NMR spektrumları	16
2.29.	Benzo[<i>d</i>]imidazol bileşiğinin HMPA-d ₁₈ solvanı içinde 273 ile 300 K arasında değişen sıcaklarda spektrumları	16
2.30.	2,6-Bis(benzimidazol-2-il)piridin	17
2.31.	5-Sübstitüe-2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)asetonitril	17
2.32.	2,6-Bis(benzimidazol-2-il)piridin	18
2.33.	Omeprazol sülfid	18
2.34.	Klinikte kullanılan bazı benzimidazol bileşikleri	19
2.35.	2-Sikloheksil benzimidazoller	20

2.36.	Fenilbütenil taşıyan benzimidazol	20
2.37.	Fenilsülfonil taşıyan benzimidazoller	21
2.38.	1-Fenilpropenoilbenzimidazol türevi bileşikler	21
2.39.	Eter/tiyoeter yapısı taşıyan benzimidazol bileşikleri	21
2.40.	2-Sikloheksiletel benzimidazoller	22
2.41.	1-(-(1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)etiliden)amino)-6-(benzilidenamino)- 4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitril	22
2.42.	Akrilonitrilin numaralandırılması	23
2.43.	Akrilonitril yapısının sentez yöntemleri	23
2.44.	Asetonitril ve karbonil bileşiklerinin kondenzasyonu ile akrilonitril sentezleri	24
2.45.	Sübstitüe asetonitril ve 4-metoksibenzaldehitten hareketle akrilonitril sentezi	24
2.46.	Asetonitrilden hareketle 2,3-disübstitüe akrilonitril sentezi	24
2.47.	Aromatik aldehytlerden hareketle akrilonitril sentezi	25
2.48.	Alkinnitrillerden hareketle akrilonitril sentezi	25
2.49.	1-Kloro-2,2-disübstitüe- <i>N,N</i> -dimetiletanaminlerden hareketle akrilonitril sentezi	26
2.50.	Vinil halojenürlere nitril grubunun katımı ile akrilonitril sentezi	26
2.51.	1-Bromoheks-1-enden hareketle akrilonitril sentezi hareketle akrilonitril sentezi	26
2.52.	Okt-1-en-1-illityumdan hareketle akrilonitril sentezi	27
2.53.	Etil akrilattan hareketle akrilonitril sentezi	27

2.54.	Ketonlardan trimetilsilil siyanit (TMSCN) ile akrilonitril sentezi	27
2.55.	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en (DBU) katalizörlüğünde akrilonitril sentezi	28
2.56.	Akrilonitrillerin sodyum borhidür ile redüksiyonu	28
2.57.	Akrilonitrillerin redüksiyonu	29
2.58.	Akrilonitrillerin sodyum hidrojen tellür ile redüksiyonu	29
2.59.	Akrilonitrillerin katalitik redüksiyonu	29
2.60.	Akrilonitrillerin trifenilfosfin ve palladyum asetat ile redüksiyonu	30
2.61.	Akrilonitrillerin amonyak boran ile redüksiyonu	30
2.62.	Akrilonitrilin epoksidasyonu	30
2.63.	Akrilonitrilin epoksidasyonu	30
2.64.	Akrilonitrilin halojenlenmesi	31
2.65.	3-Metilakrilonitrilin halojenlenmesi	31
2.66.	4-Sübstitüe-3,4-dimetilpent-2-enitriller	31
2.67.	3-Fenilakrilonitril	32
2.68.	4,4,4-Trifluoro-3-fenil-2-iyodo-büt-2-enitril	32
2.69.	2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)-3-irilakrilonitril	32
2.70.	2-(Benzotiyazol-2-il)-3-irilakrilonitril	32
2.71.	2-(5-Metil-4 <i>H</i> -[1,2,4]-triazol-3-il)-3-(3-nitrofenil)-akrilonitril	33
2.72.	2,3-Disübstitüeakrilonitriller	33
2.73.	2-(4-Nitrofenil)-3-sübstitüeakrilonitriller	34
2.74.	Akrilonitrilin numaralandırılması	34
2.75.	2,3-Disübstitüeakrilonitriller	34

2.76.	2,3-Disübstitüekrilonitriller	35
2.77.	<i>E</i> -2-(Benzotiyazol-2-il)-3-(5-sübstitüeheteroaril-2-il)akrilonitril	35
2.78.	<i>E</i> -(2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-2-il)-3-(4-sübstitüefenil)akrilonitril	36
2.79.	3-(3-Amino-4-metoksifenil)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)akrilonitril	36
2.80.	2-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-3-(5-nitrotiyofen-2-il)akrilonitrilin	37
2.81.	2-(Benzimidazol-2-il)-3-(2- <i>N</i> -metilproil)akrilonitril	37
2.82.	3-(Benzotiyofen-2-il)-2-(sübstitüefenil)akrilonitril	37
2.83.	2-Heteroaril-3-sübstitüefenilakrilonitril	38
2.84.	3-Aril-2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)akrilonitril	38
2.85.	2-(3 <i>H</i> -İmidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)-3-(5-nitrotiyofen-2-il)akrilonitril	38
2.86.	<i>Z</i> -2-(4-Nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)akrilonitril ve 2-3-(2-amino-4-okso-4 <i>H</i> -kromen-3-il)-2-(4-nitrofenil)akrilonitril	39
2.87.	2-(Benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-3-(5-(4-klorofenil)furan-2-il)akrilonitril	39
2.88.	2-(5-Aril-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)akrilonitril türevi bileşikler	40
2.89.	Tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci seçenek ilaçlar	42
2.90.	Enjeksiyon yoluyla verilen antitüberküler ilaçlar	43
2.91.	Florokinolonlar	44
2.92.	Etiyonamit ve protiyonamit	44
2.93.	Sikloserin ve terizidon	45
2.94.	4-Aminosalisilik asit	45
2.95.	Linezolit	45
2.96.	Klofazimin	46
2.97.	Meropenem, imipenem, amoksisilin, klavulanik asit ve silastatin	46
2.98.	Tiyasetazon	47

2.99.	Klaritromisin	47
4.1.	Bileşik 3b' 'nin besin açlık modelinde <i>M. tuberculosis</i> 'e karşı biyolojik aktivitesi	75
5.1.	Bileşiklerin genel sentez yöntemleri	76
5.2.	2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)asetonitrilin (1) sentez mekanizması	77
5.3.	4-(4-Süstitüepiperazin-1-il)benzaldehit (2a-I) türevlerinin sentez mekanizması	78
5.4.	2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-3-(4-(4-süstitüepiperazin-1-il)fenil) akrilonitril (Bileşik 3a-I) türevlerinin sentez mekanizması	78
5.5.	2-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-3-(4-(4-süstitüepiperazin-1-il)fenil) propannitril (Bileşik 4a, b ve f) türevlerinin sentez mekanizması	79

TABLULAR

Tablo		Sayfa
1.1	Sentezi yapılan 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (3a-l) ve 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)Propannitril (4a, b ve f) türevleri	4
4.1.	Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite sonuçları	74
5.1.	Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri	80

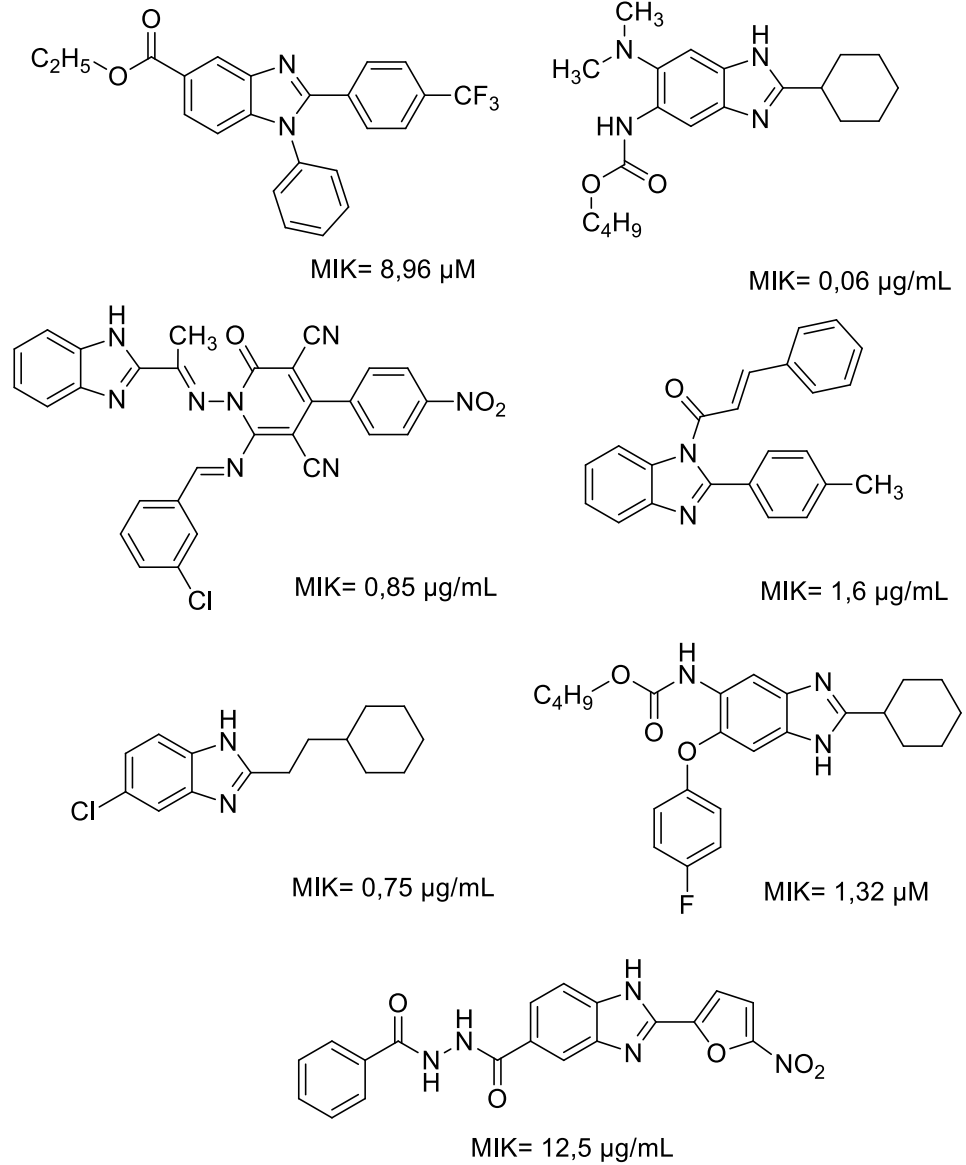
1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) basilinin sebep olduğu bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Son iki yüz yılda bir milyar kişinin ölümüne sebep olduğu düşünülen tüberküloz, günümüzde halen ölüm nedenleri arasında ilk on sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2017 yılında 10 milyon insanda (5,8 milyon erkek, 3,2 milyon kadın ve 1 milyon çocuk) bu hastalık ortaya çıkarken, tüberküloz kaynaklı 1,4 milyon ölüm görülmüştür (1,2). Tüberküloz olgularının yarım milyondan fazlasında, antimikobakteriyel ilaçlara karşı direnç geliştiği (rifampisin dirençli, çoklu ilaca dirençli veya yaygın ilaca dirençli olmak üzere) bildirilmiştir (3).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine göre, tüberküloz tedavisinde yeni olgularda ilk 2 ay birinci seçenek ilaçlar olarak isimlendirilen izoniyazit, rifampisin, pirazinamid ve etambutol kullanılması; takip eden 4 ay boyunca ise izoniyazit ve rifampisin kullanılması önerilmektedir (4). Dirençli tüberküloz tedavisinde ise ikinci seçenek ilaçlar (etiyanamid, protiyonamid, sikloserin, terizidon, linezolid, klofazimin gibi) kullanılmakta ve tedavi süresi 18-24 aya kadar uzamaktadır (3). Uzun tedavi süresi gerektiren bu hastalık, hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırmakta bu da enfeksiyonun ilaç direnci kazanmasına sebep olmaktadır (5). *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş bireylerin çoğu asemptomatik kalarak patojenin rezervuarı görevi görür bu duruma latent tüberküloz denilmektedir. Latent tüberküloz, hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır. Ayrıca insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) yol açtığı enfeksiyon, tüberküloz olgularının dünya genelinde artmasına sebep olmaktadır. HIV enfeksiyonu, hem yeni *M. tuberculosis* enfeksiyonunun hem de latent enfeksiyonun aktivasyon oranını belirgin şekilde arttırmaktadır (2,6). Bu problemler göz önüne alındığında, tedavi süresini kısaltacak, dirençli formlara etki edecek, latent tüberkülozu etkili bir şekilde tedavi edecek yeni antitüberküler ilaçlara büyük bir ihtiyaç duyulmaktadır (7).

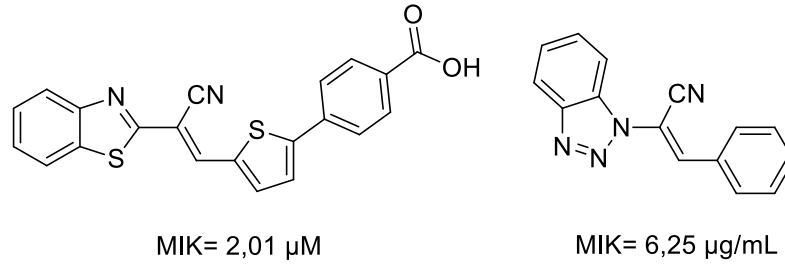
Son yıllarda, antitüberküler ilaç geliştirme çalışmalarında benzo[d]imidazol yapısı taşıyan birçok bileşiğin dikkate değer aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (8–

11). Özellikle benzimidazol halkasının 2 numaralı konumunda alkil veya aril taşıyan türevlerin, *M. tuberculosis*'in gelişimini güçlü bir şekilde inhibe ettikleri (**Şekil 1.1**) görülmektedir (8,10–16).



Şekil 1.1. Antimikobakteriyel etkiye sahip benzo[d]imidazol yapısı taşıyan bileşikler

Ayrıca, akrilonitril yapısı taşıyan bileşiklerin antimikobakteriyel etki gösterdiği çalışmalar literatürde yer almaktadır (**Şekil 1.2**) (17,18).



Şekil 1.2. Antimikobakteriyel etkiye sahip akrilonitril yapısı taşıyan bileşikler

Bu çalışmalar ışığında, antimikobakteriyel etki göstermesi beklenen, benzimidazol ve akrilonitril yapılarının hibridizasyonu sonucu elde edilmiş olan 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril yapısında bir seri bileşik tasarlanarak sentezleri yapılmış, yapıları aydınlatılmış ve aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmanın devamında, akrilonitril yapısının aktivite üzerindeki etkisini anlamak için, aktif türevlerin propannitril türevleri sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış ve antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler, **Tablo 1.1**'de verilmiştir.

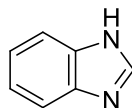
Tablo 1.1 Sentezi yapılan 2-(1*H*-benzimidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (**3a-l**) ve 2-(1*H*-benzimidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril (**4a, b ve f**) türevleri

Bileşik	R
3a	
3b	
3c	
3d	
3e	
3f	
3g	
3h	
3i	
3j	
3k	—CH ₃
3l	—COCH ₃
Bileşik	R
4a	
4b	
4f	

2. GENEL BİLGİLER

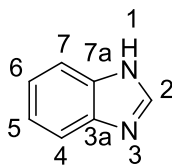
2.1. Benzimidazoller

Benzimidazoller, benzen ve imidazol halkasının kaynaşması ile oluşmuş kondanse heterosiklik moleküllerdir. Benzimidazol molekülü, imidazol halkasının kondanse olduğu yüzeye bağlı olarak üç adet izomere sahiptir (**Şekil 2.1**).



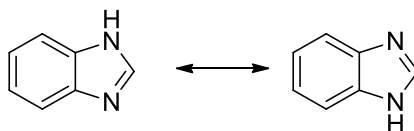
Şekil 2.1. Benzo[d]imidazol

Bilinen en eski azotlu hetero halkalardan biri olan benzo[d]imidazoller, ilk olarak 1872 tarihinde Hoebrecker (19) tarafından 2-nitro-4-metilasetanilitin indirgenmesi ile sentezlenmiştir. Benzo[d]imidazol yapısının numaralandırılmasına hidrojen taşıyan azot atomundan başlanılır ve 3 numara diğer azot atomuna verilerek, numaralandırma kondanse halka etrafında devam eder (**Şekil 2.2**).



Şekil 2.2. Benzo[d]imidazolün numaralandırılması

Bir numaralı konumda substitüent içermeyen benzo[d]imidazol moleküllerinde, azot atomu üzerindeki serbest hidrojen atomu ve çifte bağ bulunması nedeniyle tautomerizm söz konusudur. Serbest hidrojen atomunun yerine gelecek süstitüsyonlar, tautomerizm olasılığını ortadan kaldırırlar (**Şekil 2.3**) (20).



Şekil 2.3. Benzo[d]imidazol tautomerisi

Benzo[*d*]imidazolde hidrojen taşıyan azot sp^3 hibritleşmesi yapmıştır ve proton verici özelliktedir. Buna bağlı olarak asidik karakter göstermektedir. Çifte bağ yapan azot atomu ise sp^2 hibritleşmesi yapmıştır ve proton alıcısı özelliktedir, dolayısıyla bazik karakter gösterir (20).

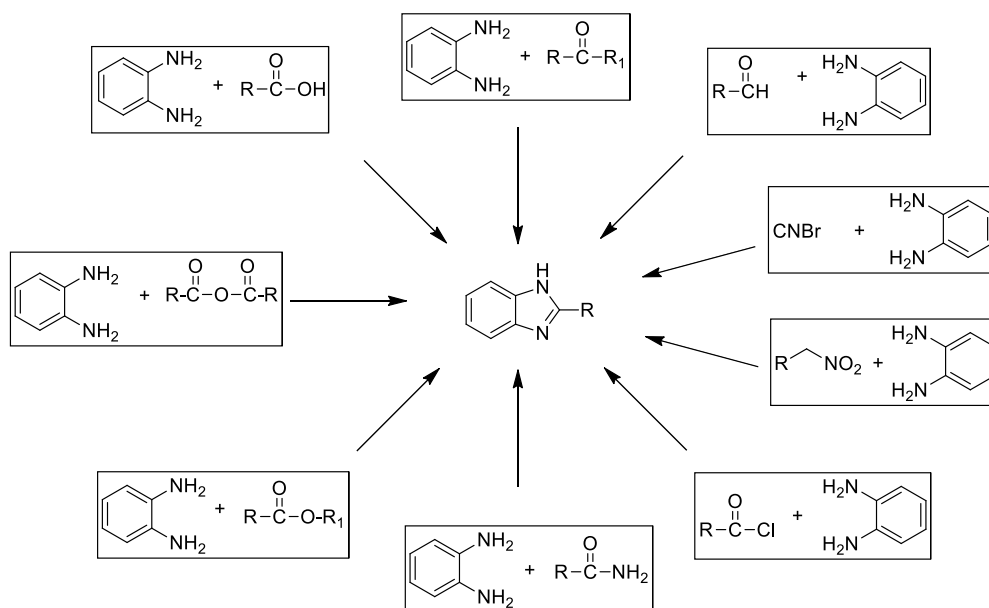
2.1.1. Sentez Yöntemleri

Genel olarak benzo[*d*]imidazollerin sentezi başlangıç maddelerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

- i) *o*-Fenilendiaminden hareketle sentezi
- ii) Monoaçıl *o*-fenilendiaminden hareketle sentezi

i) *o*-Fenilendiamin'den Hareketle Sentezi

Benzo[*d*]imidazollerin, *o*-fenilendiaminden hareketle sentezleri **Şekil 2.4**'de verilmiştir.

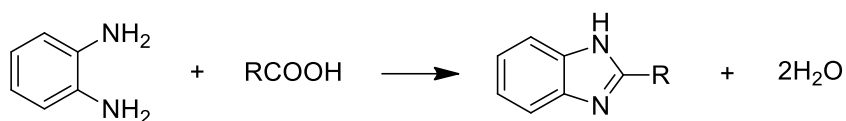


Şekil 2.4. *o*-Fenilendiaminden hareketle benzo[*d*]imidazol sentezi

Karboksilik Asitler ile Reaksiyonu

o-Fenilendiaminler, karboksilik asitler ile ısıtıldıklarında 2-sübstitüe benzo[*d*]imidazol türevlerini oluşturmaktadırlar. İlk olarak Ladenburg (21), *o*-fenilendiamin ve asetik asidin ısıtılması ile benzo[*d*]imidazol elde etmiştir.

Phillips (22), söz konusu reaksiyonu hidroklorik asit katalizörlüğünde çeşitli karboksilik asitler ile gerçekleştirdiğini bildirmiştir. Bu yöntem *Phillips* benzimidazol sentez yöntemi olarak bilinmektedir. Bu metotla, 2-alkilbenzo[*d*]imidazoller yüksek verimle elde edilirken, 2-arilbenzo[*d*]imidazoller düşük verimle elde edilmektedir. Hein ve arkadaşları (23), 2-arilbenzo[*d*]imidazol türevlerini, polifosforik asit katalizörlüğünde yüksek verimle sentezlediklerini bildirmişlerdir. Wen ve arkadaşları (24), sözkonusu reaksiyonu propilfosforik asit kullanarak gerçekleştirdiklerini bildirmiştir (**Şekil 2.5**).

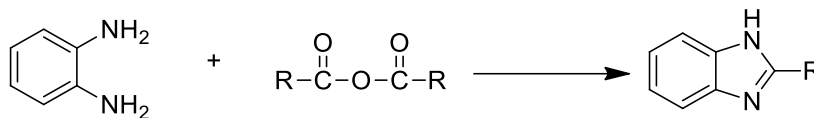


R= Alkil, aril

Şekil 2.5. *o*-Fenilendiamin ve karboksilik asitlerden hareketle benzimidazol sentezi

Asit Anhidritler ile Reaksiyonu

o-Fenilendiaminler ile asit anhidritlerin reaksiyonu sonucu, 2-sübstitübenzo[*d*]imidazoller oluşmaktadır (**Şekil 2.6**) (19,25).

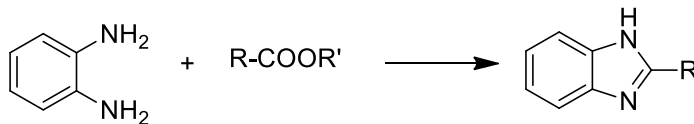


R= Alkil, aril

Şekil 2.6 *o*-Fenilendiamin ve asit anhidritlerden hareketle benzimidazol sentezi

Esterler ile Reaksiyon

o-Fenilendiaminlerin, formik asit esterleriyle reaksiyonu sonucu benzo[*d*]imidazol, diğer esterlerle reaksiyonu sonucu ise 2-sübstitübenzo[*d*]imidazol bileşikleri elde edilmektedir (**Şekil 2.7**) (19,23,26–28).

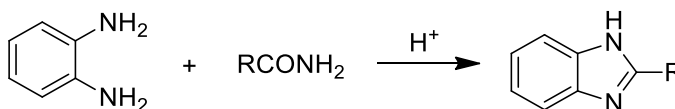


R= H, alkil, aril
R'= Alkil

Şekil 2.7. *o*-Fenilendiamin ve esterlerden hareketle benzimidazol sentezi

Amitler ile Reaksiyon

o-Fenilendiaminlerin, çeşitli amitlerle asidik ortamda reaksiyonu sonucu benzo[*d*]imidazol bileşikleri elde edilmektedir (**Şekil 2.8**) (19,29).

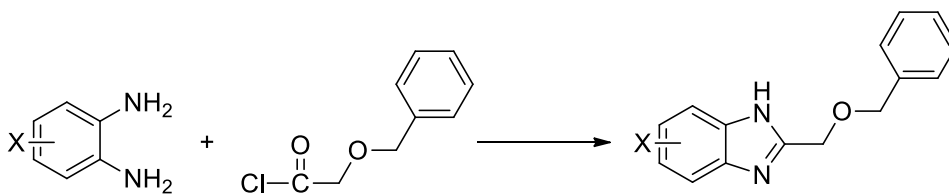


R= H, alkil, aril

Şekil 2.8. *o*-Fenilendiamin ve amitlerden hareketle benzimidazol sentezi

Açıl Klorürler ile Reaksiyon

o-Fenilendiaminlerinler, asit klorürler ile tepkime vererek benzo[*d*]imidazol türevlerini oluştururlar (19). Wang ve arkadaşları (30), sübstitüe fenilendiamin türevlerini 2-(benzoksi)asetil klorür bileşiği ile potasyum karbonat varlığında tepkimeye sokarak benzo[*d*]imidazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir (**Şekil 2.9**).



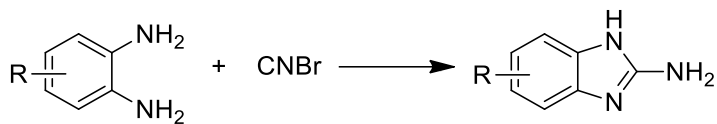
X= CN, Br

Şekil 2.9. *o*-Fenilendiamin ve açıl klorürlerden hareketle benzimidazol sentezi

Vishnu ve Kumar (31) bu reaksiyonu, *o*-fenilendiaminler ile asit klorürleri BF₃.Et₂O varlığında, Heravi ve arkadaşları (32) ise söz konusu reaksiyonu heteropoliasitler varlığında gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir.

Nitriller ile Reaksiyon

o-Fenilendiaminlerin siyanojen bromür ile reaksiyonu sonucu 2-aminobenzo[*d*]imidazoller elde edilir (**Şekil 2.10**) (33–37).

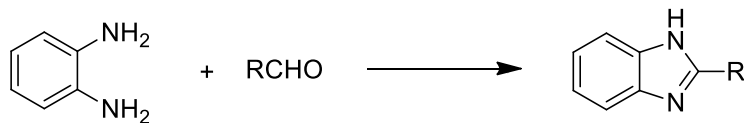


R= H, alkil

Şekil 2.10. *o*-Fenilendiamin ve siyanojen bromürden hareketle benzimidazol sentezi

Aldehitler ile Reaksiyon

o-Fenilendiaminler, aldehitler ile sodyum bisülfid (38–40) veya sodyum dikloroiodat (41) varlığında tepkimeye girerek benzo[*d*]imidazolleri oluştururlar (**Şekil 2.11**).

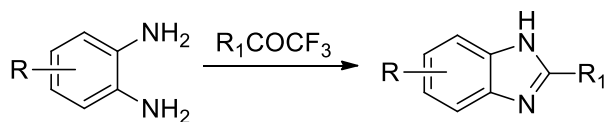


R= Alkil, aril

Şekil 2.11. *o*-Fenilendiamin ve aldehitlerden hareketle benzimidazol sentezi

Ketonlar ile Reaksiyon

o-Fenilendiaminler, ketonlar ile tepkimeye girerek benzimidazolleri oluşturabilirler. Araştırmacılar, *o*-fenilendiaminler ile triflorometil aril ketonu reaksiyona sokarak 2-arilbenzo[*d*]imidazolleri elde etmişlerdir (**Şekil 2.12**) (42,43).

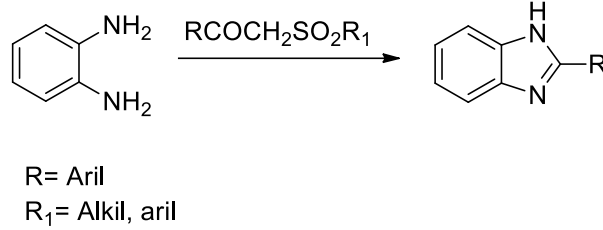


R= H, alkil, halojen

R₁= Aril

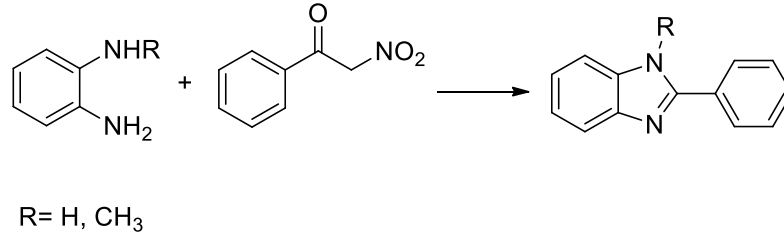
Şekil 2.12. *o*-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi

Chang ve arkadaşları (44), *o*-fenilendiaminler ile β -ketosülfon bileşiklerini asetik asit varlığında reaksiyona sokarak benzo[*d*]imidazol türevlerini elde etmişlerdir (**Şekil 2.13**).



Şekil 2.13. *o*-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi

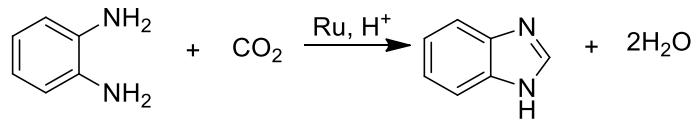
Aksenov ve arkadaşları (45), *o*-fenilendiamin ile 2-nitro-1-feniletan-1-on bileşiğini reaksiyona sokarak 2-fenilbenzo[*d*]imidazol türevlerini elde etmişlerdir (**Şekil 2.14**).



Şekil 2.14. *o*-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi

Karbondioksitten Hareketle Sentezi

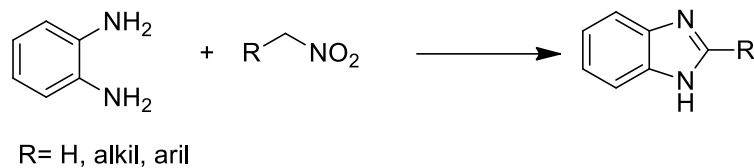
o-Fenilendiaminler, rutenyum bileşikleri katalizörlüğünde karbondioksit ile tepkimeye girerek benzimidazol türevlerini oluştururlar (**Şekil 2.15**) (46,47).



Şekil 2.15. *o*-Fenilendiamin ve karbondioksitten hareketle benzimidazol sentezi

Nitro Bileşiklerinden Hareketle Sentezi

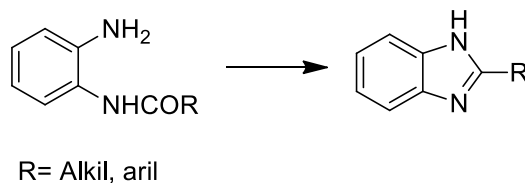
o-Fenilendiaminler ve nitro bileşikleri, polifosforik asit varlığında tepkimeye girerek benzimidazollerini oluştururlar (**Şekil 2.16**) (45).



Şekil 2.16. *o*-Fenilendiamin ve nitro bileşiklerinden hareketle benzimidazol sentezi

ii. Monoaçil *o*-Fenilendiaminden Hareketle Sentezi

Benzo[*d*]imidazoller, monoaçil *o*-fenilendiaminlerin doğrudan ısıtılması sonucu sentezlenebilirler. Sıcaklık, başlangıç maddesinin erime derecesinden daha yüksek olmalıdır (19,48). Bu bileşiklerin mineral asit veya asetik asit varlığında ısıtılması ile de halka kapanması gerçekleştirilir (**Şekil 2.17**) (19,49).

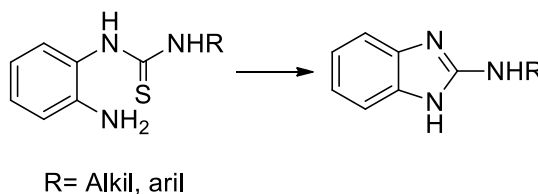


Şekil 2.17. Monoaçil *o*-fenilendiaminden ve hareketle benzimidazol sentezi

Benzo[*d*]imidazoller, diaçil *o*-fenilendiaminlerin ısıtılması sonucu da elde edilebilir. Ancak bu tepkime daha yüksek sıcaklıkta gerçekleşmektedir (19,48).

Diğer Sentez Yöntemleri

1-(2-Aminofenil)-3-alkiltiyöre bileşikleri, metil iyodür (50), bakır bileşikleri (51) veya civa oksit (52) katalizörlüğünde tepkimeye girerek 2-aminobenzo[*d*]imidazol türevlerini oluştururlar (**Şekil 2.18**).

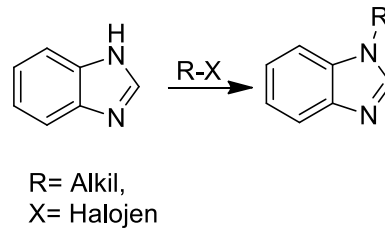


Şekil 2.18. Benzimidazolün 1-(2-aminofenil)-3-alkiltiyöre bileşiklerinden hareketle sentezleri

2.1.2. Benzo[*d*]imidazollerin Kimyasal Özellikleri

N-Alkilasyon Reaksiyonları

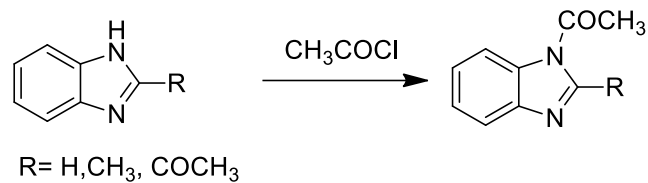
Benzo[*d*]imidazoller, bazik ortamda alkil halojenürler ile 1 numaralı konumundan alkillenirler (**Şekil 2.19**) (19,53–55).



Şekil 2.19. Benzimidazolün N-alkilasyon reaksiyonu

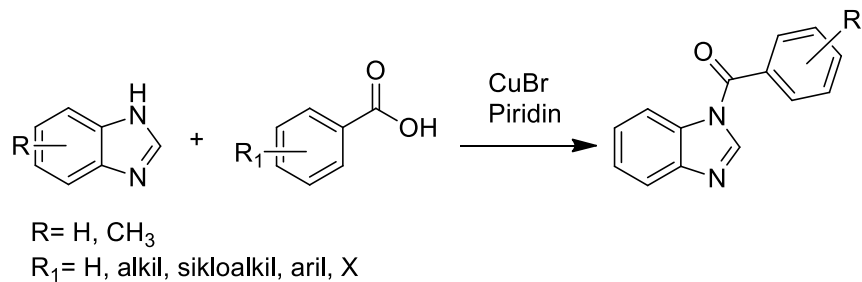
N-Açilasyon Reaksiyonları

N-Açilbenzo[*d*]imidazoller, açıl klorür veya anhidritlerin benzo[*d*]imidazol halkası ile reaksiyonu sonucu elde edilirler (19,56,57). Eldebss ve arkadaşları (56), benzimidazol bileşiklerini asetil klorür ile reaksiyona sokarak N-asetil benzimidazol bileşiklerini elde ettiklerini bildirmişlerdir. Shakhidoyato ve arkadaşları (57), söz konusu reaksiyonu benzoil klorürün yanı sıra asetik anhidrit ile de gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.20**).



Şekil 2.20. Benzimidazolün N-açilasyon reaksiyonu

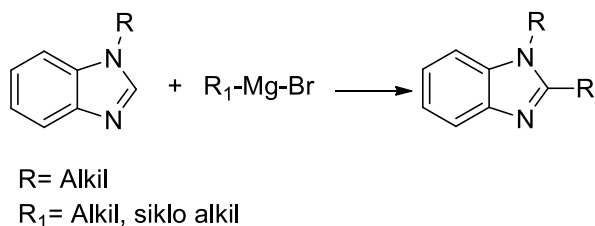
Ding ve arkadaşları (58), benzimidazol bileşiklerini bakır(I) bromür ve piridin katalizörlüğünde benzoik asit ile reaksiyona sokarak N-sübstitübenzoil benzimidazol türevlerini sentezlediklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.21**).



Şekil 2.21. Benzimidazollerin benzoik asitler ile reaksiyonu

Grignard Reaktifi ile Reaksiyonu

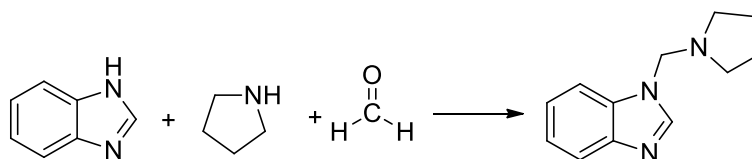
Xin ve arkadaşları (59), 1 numaralı konumunda sübstituent taşıyan benzimidazoller, 1,3-bis(difenilfosfino)propan nikel(II) klorür (Ni(dppp)Cl₂) katalizörlüğünde alkil magnezyum bromürler ile tepkimeye sokarak sp² hibridizasyonu yapmış CH bağı alkilasyonunu gerçekleştirmişlerdir (**Şekil 2.22**).



Şekil 2.22. Benzimidazollerin *Grignard* reaktifleri ile reaksiyonu

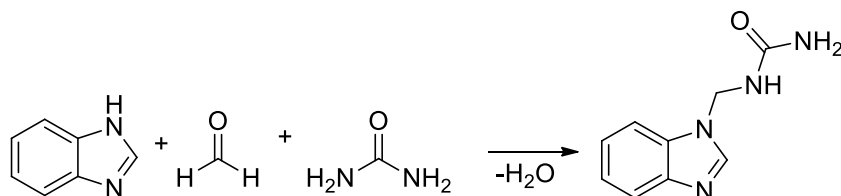
Mannich Reaksiyonları

Benzo[d]imidazoller, *Mannich* Reaksiyonu verebilen moleküllerdir (60–64). Jesudason ve arkadaşları (60), 2-sübstitübenzimidazollerini formaldehit ve sekonder amin bileşikleri ile reaksiyona sokarak N-sübstitü benzimidazol türevlerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Katritzky ve arkadaşları (61), benzimidazol, formaldehit ve pirolidin bileşiklerini reaksiyona sokarak 1-(pirolidin-1-il-metil)-1*H*-benzimidazol bileşiğini sentezlediklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.23**).



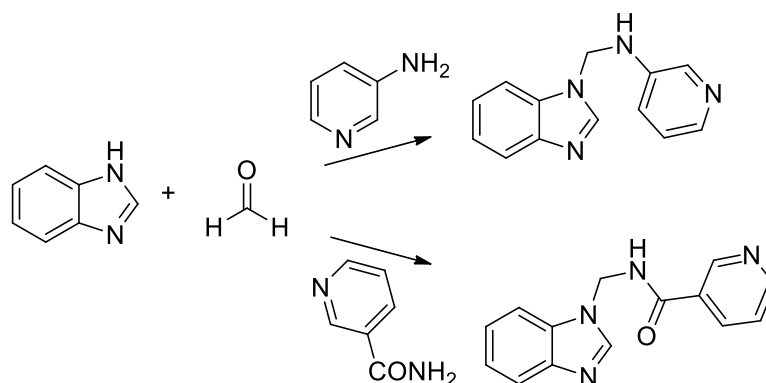
Şekil 2.23. Benzimidazollerin *Mannich* reaksiyonları

Chakkaravarthi ve arkadaşları (63), benzimidazol, formaldehit ve üreyi reaksiyona sokarak 1-((1*H*-benzimidazol-1-il)metil)üreyi elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.24**).



Şekil 2.24. Benzimidazollerin *Mannich* reaksiyonları

Pernak ve arkadaşları (64), benzimidazolün 3-aminopiridin veya nikotinamit ile *Mannich* reaksiyonunu gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.25**).



Şekil 2.25. Benzimidazollerin *Mannich* reaksiyonları

2.1.3. Benzo[*d*]imidazollerin Spektral Özellikleri

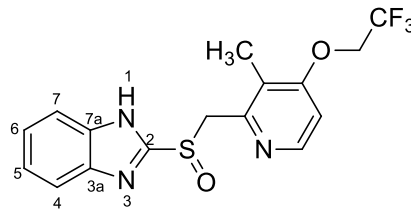
IR Spektrumları

Benzo[*d*]imidazollerin IR spektrumları incelendiğinde, 3500-3300 cm^{-1} aralığında N-H gerilim (10,11,36,38,56,57,63,65–68) ve 3100-3000 cm^{-1} aralığında aromatik C-H gerilim (10,36,41,60,65) titreşimlerine ait piklerin gözlemlendiği bildirilmiştir. 1650-1400 cm^{-1} aralığında ise C=N ve C=C gerilim (10,36,38,39,41,56,57,60,65,68,69) ve N-H bükülme (36) titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir. Bunlara ek olarak, 1250-1000 cm^{-1} aralığında C-N gerilim (36,63) ve 900-600 cm^{-1} aralığında C-H bükülme (36,60) titreşimlerine ait piklerin gözlemlendiği bildirilmiştir.

¹H-NMR Spektrumları

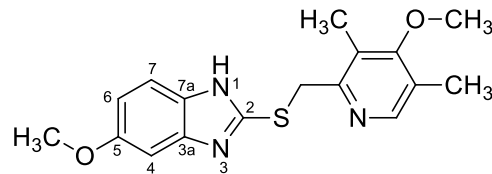
1 Numaralı konumda süstitüent taşımayan benzo[d]imidazol türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında 13 ppm civarında NH protonuna ait yayvan bir pik gözlenmektedir (39,67,70–74). Bu bileşiklerde dötero solvanlar kullanıldığında söz konusu pikin kaybolduğu gözlenmiştir (75).

Su ve arkadaşları (75), lansoprazolün DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 7,7 ppm'de H₄ ve H₇, 7,3 ppm'de H₅ ve H₆ protonlarına ait pikleri yayvan ve dublet olarak gözlediklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.26**).

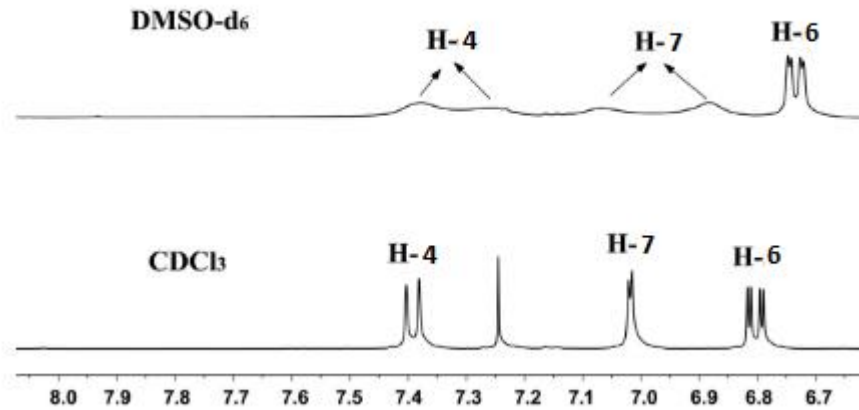


Şekil 2.26. Lansoprazol

Ayrıca omeprazol sülfid bileşiğinin (**Şekil 2.27**) CDCl₃ ve DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumları incelenmiş, DMSO-d₆ içinde alınan spektrumda, H₄ ve H₇ protonlarına ait piklerin yayvan olarak çıktığı bildirilmiştir (**Şekil 2.28**) (75).

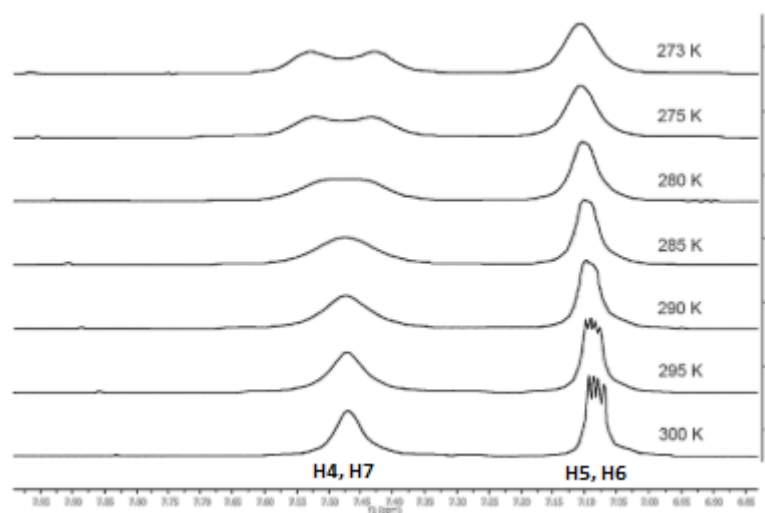


Şekil 2.27. Omeprazol sülfid



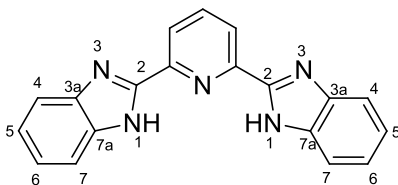
Şekil 2.28. Omeprazol sülfitin DMSO-d₆ ve CDCl₃ solvanları içinde alınan ¹H-NMR spektrumları (75).

Nieto ve arkadaşları (74), benzo[d]imidazolun DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda H₂ protonuna ait pikin 8,20 ppm'de, H₄ ve H₇ protonlarına ait piklerin 7,58 ppm'de, H₅ ve H₆ protonlarına ait piklerin 7,17 ppm'de gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca benzo[d]imidazol bileşiğinin HMPA-d₁₈ solvanı içinde 273 ile 300 K arasında değişen sıcaklarda spektrumlarını almışlardır. Düşük sıcaklıkta, H₄, H₅, H₆, H₇ protonlarının yayvan pikler verdiğini, sıcaklığın artması ile piklerin keskinleştiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.29**) (74).



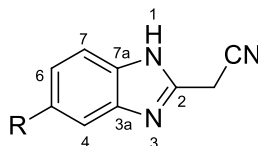
Şekil 2.29. Benzo[d]imidazol bileşiğinin HMPA-d₁₈ solvanı içinde 273 ile 300 K arasında değişen sıcaklarda spektrumlarını (74).

Ceniceros-Gomez ve arkadaşları (76), 2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridin'in ^1H -NMR spektrumunu incelemişlerdir. Buna göre, bileşiğin benzimidazol kısmında, H_4 protonunun 7,78, H_5 protonunun 7,34, H_6 protonunun 7,26, H_7 protonunun ise 7,72 ppm'de pik verdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.30**).



Şekil 2.30. 2,6-Bis(benzimidazol-2-il)piridin

Refaat (73), 5-sübstitüe-2-(1*H*-benzimidazol-2-il)asetonitril bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında, NH protonuna ait piki 12 ppm civarında yayvan, 2 konumuna komşu metilen grubunun protonlarının 4,59 ppm civarında singlet, H_4 protonuna ait piki 8,12 ppm civarında singlet, H_6 protonuna ait piki 7,81 ppm civarında dublet, H_7 protonuna ait piki ise 7,57 ppm civarında dublet olarak gözlediğini bildirmiştir (**Şekil 2.31**).



R= X, alkil, aril

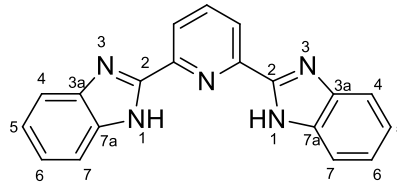
Şekil 2.31. 5-Sübstitüe-2-(1*H*-benzimidazol-2-il)asetonitril

Saczewski ve arkadaşları, N-sübstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında H_4 protonlarının 7,48 ppm'de dublet, H_7 protonlarının 7,66 ppm'de dublet, H_5 ve H_6 protonlarının 7,20-7,27 ppm arasında multipler pikler verdiklerini bildirmişlerdir (77).

^{13}C -NMR Spektrumları

Ceniceros-Gomez ve arkadaşları, 2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridin'in ^{13}C -NMR spektrumunda, bileşiğin C_2 karbonunun 151 ppm'de, C_4 karbonunun 120 ppm'de, C_5 karbonunun 123 ppm'de, C_6 karbonunun 124 ppm'de, C_7 karbonunun 112 ppm'de,

C_{7a} karbonunun 135 ppm'de ve C_{3a} karbonunun 145 ppm'de pik verdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.32**) (76).

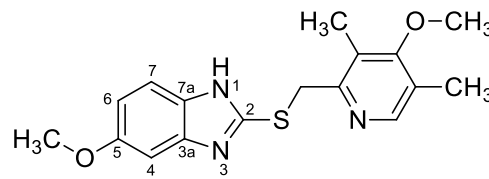


Şekil 2.32. 2,6-Bis(benzimidazol-2-il)piridin

Pilyugin ve arkadaşları, benzimidazol türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumunu incelediklerinde, benzo[*d*]imidazol halkasına ait C_2 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_{7a} ve C_{3a} karbon atomlarının sırasıyla, 144-156, 112-115, 120-126, 121-131, 112-115, 129-136 ve 127-135 ppm aralıklarında pik verdiklerini bildirmişlerdir (78).

Nieto ve arkadaşları, benzo[*d*]imidazol bileşiğinin $\text{DMSO-}d_6$ içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda C_4 ve C_7 karbonlarının 115 ppm'de, C_5 ve C_6 karbonlarının 121 ppm'de, C_{3a} ve C_{7a} karbonlarının ise 138 ppm'de pik verdiklerini bildirmişlerdir (74).

Omeprazol sülfid bileşiğinin $\text{DMSO-}d_6$ içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda benzo[*d*]imidazol halkasındaki C_2 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_{7a} ve C_{3a} karbon atomlarına ait piklerin sırasıyla, 148, 114, 104, 155, 97, 141 ve 132 ppm'de görüldükleri bildirilmiştir (**Şekil 2.33**) (75).



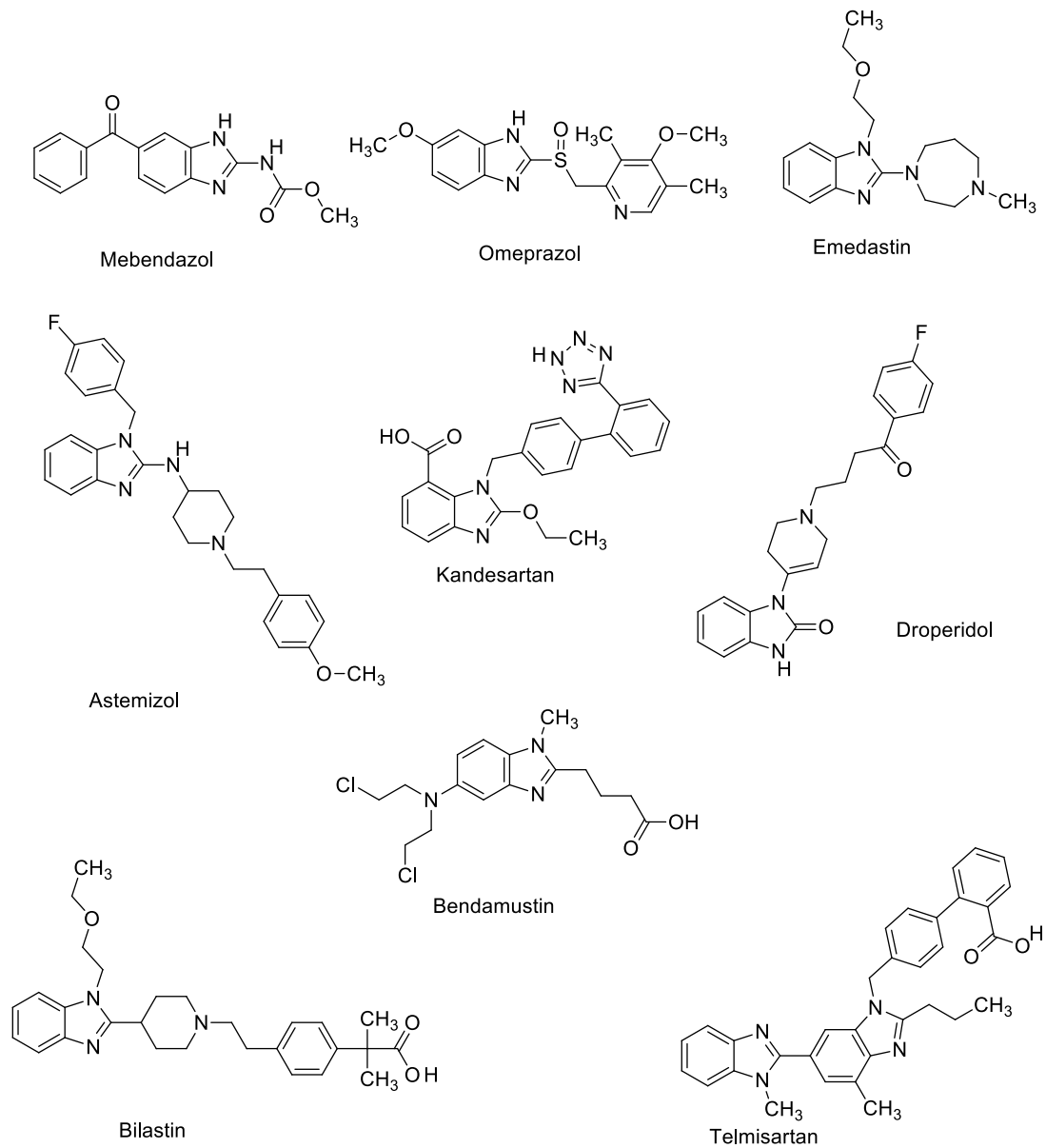
Şekil 2.33. Omeprazol sülfid

Kütle Spektrumları

Elektrosprey iyonizasyon kütle spektroskopisi (ESI-MS), termal olarak kararsız moleküllerin parçalanma olmadan gaz fazına geçen iyonlarının ölçülmesine dayanan bir tekniktir (79). Analit, düşük miktardaki enerjiyi tutar fakat genellikle parçalanma gerçekleşmez. Bu yöntemde, moleküle ait $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ ve $[M+K]^+$ pikleri görülebilir (80).

2.1.4. Benzimidazollerin Biyolojik Özellikleri

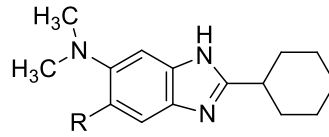
Benzimidazoller, ilaç moleküllerinde çok yaygın kullanılan hetero halkalardır. Günümüzde, mebendazol, omeprazol, emedastin, astemizol, kandesartan, telmisartan, droperidol, bendamustin, bilastin gibi benzimidazol türevi birçok bileşik klinikte kullanılmaktadır (**Şekil 2.34**). Benzimidazoller üzerinde yapılan yoğun çalışmalar, bu bileşiklerin antitüberküler, antiinflamatuvar, analjezik, antifungal, antiviral, antihipertansif, antihelmintik, antidiyabetik ve kontraseptif aktivite gösterdiklerini ortaya çıkarmıştır (81–83).



Şekil 2.34. Klinikte kullanılan bazı benzimidazol bileşikleri

Antimikobakteriyel Etkili Benzimidazoller

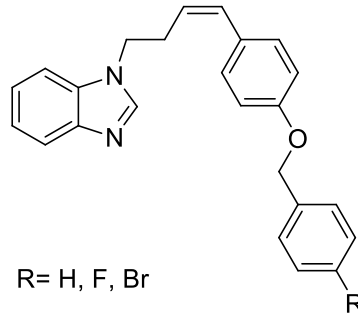
Awasthi ve arkadaşları (12), 2 numaralı konumunda sikloheksil sübstitüenti taşıyan benzimidazol türevlerinin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Özellikle amit ve karbamat taşıyan türevlerin oldukça yüksek antimikobakteriyel etkiye (MİK= 0,06 ve 0,16 µg/mL) sahip olduklarını bildirmişlerdir (**Şekil 2.35**).



R= Amit, karbamat

Şekil 2.35. 2-Sikloheksil benzimidazoller

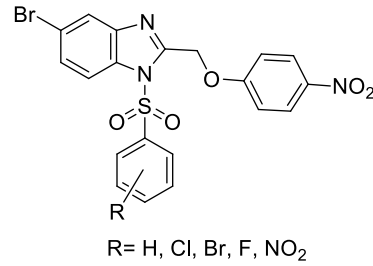
Anand ve arkadaşları (84), fenilbütenil taşıyan benzimidazol türevlerinin MİK değerlerinin 1,56-12,5 µg/mL aralığında olduğunu göstermişlerdir (**Şekil 2.36**).



R= H, F, Br

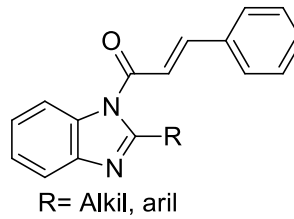
Şekil 2.36. Fenilbütenil taşıyan benzimidazol

Ranjith ve arkadaşları (85), sülfonil içeren benzimidazol türevlerinin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı aktivitelerini incelemişler ve 5 numaralı konumunda brom taşıyan türevlerin *M. tuberculosis*'e karşı izoniyazit kadar antimikobakteriyel etki gösterdiklerini bildirilmişlerdir (**Şekil 2.37**).



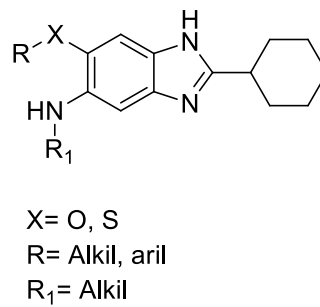
Şekil 2.37. Fenilsülfonil taşıyan benzimidazoller

Kumar ve arkadaşları (14), elde ettikleri 1-fenilpropenoilbenzimidazol türevlerinin *M. tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktivitesini incelemiştir. Bu türevlerden benzimidazol yapısının 2 numaralı konumda alkil ve aril taşıyan türevlerin yüksek antimikobakteriyel aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (**Şekil 2.38**).



Şekil 2.38. 1-Fenilpropenoilbenzimidazol türevi bileşikler

Park ve arkadaşları (13), 6 numaralı konumda eter/tiyoeter yapısı taşıyan benzimidazol türevlerinin, *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı yüksek antimikobakteriyel aktivite (MİK = 0,63-12,5 µg/mL) gösterdiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.39**).

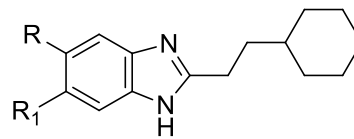


Şekil 2.39. Eter/tiyoeter yapısı taşıyan benzimidazol bileşikleri

Hameed ve arkadaşları (86), 2 numaralı konumda piperidin taşıyan benzimidazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada 4-((6-okso-5-(2-(4-(5-(triflorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etil)-5,6-dihidro-1,5-naftiridin-

3-il)oksi)benzensülfonamidin *M. tuberculosis*'e karşı MİK değerinin 0,19 µg/mL olduğunu ve *M. tuberculosis* DNA girazı inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

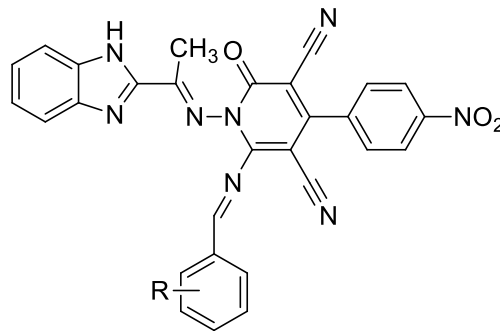
Gobis ve arkadaşları (15), 2 numaralı konumunda siklohekziletil taşıyan benzimidazollerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişler ve benzimidazol çekirdeğinde halojen veya metil taşıyan türevlerinin serinin en aktif (MİK= 0,75 µg/mL) türevleri olduğunu ortaya koymuşlardır (**Şekil 2.40**).



R, R₁ = H, Cl, Br, CH₃

Şekil 2.40. 2-Siklohekziletil benzimidazoller

Desai ve arkadaşları (10), sentezledikleri bir seri 1-(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etiliden)amino)-6-(benzilidenamino)-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitril türevinin dikkate değer antimikobakteriyel aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.41**).

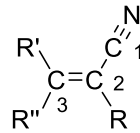


R = X, OH, alkil, NO₂, OCH₃

Şekil 2.41. 1-(1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)etiliden)amino)-6-(benzilidenamino)-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitril

2.2. Akrilonitriller

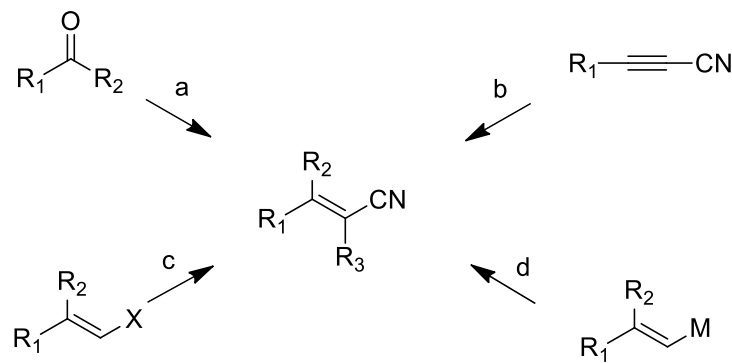
Akrilonitriller (α , β doymamış nitriller), vinil yapısına nitrilin getirilmesi ile oluşan bileşiklerdir (**Şekil 2.42**) (87).



Şekil 2.42. Akrilonitrilin numaralandırılması

2.2.1. Akrilonitrillerin Sentez Yöntemleri

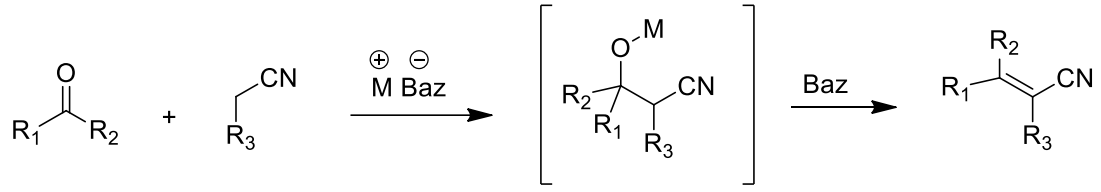
Akrilonitriller genellikle; (a) asetonitril ve karbonil bileşiklerinin kondenzasyonu (b) alkinnitrillerin konjuge katımı veya redüksiyonu (c) vinil halojenürlere nitril grubunun katımı (d) vinil anyonlarının nitrillenmesi olmak üzere dört farklı yöntem ile elde edilirler (**Şekil 2.43**) (88).



Şekil 2.43. Akrilonitril yapısının sentez yöntemleri

a) Asetonitril ve Karbonil Bileşiklerinin Kondenzasyonu ile Sentezleri

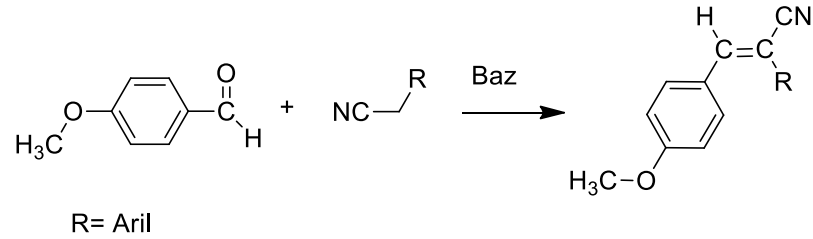
Akrilonitrillerin sentezinde en yaygın kullanılan yöntem karbonil bileşiklerinin asetonitril anyonları ile reaksiyonudur. Asetonitril anyonu hızla karbonil bileşiği ile reaksiyona girerek β -alkoksinitrilleri oluşturur ve takiben bazik ortamda akrilonitrile dönüşür. Bu reaksiyon genellikle bazik ortamda (piperidin, potasyum hidroksit, sodyum hidroksit, potasyum karbonat, trietilamin veya alkali metal alkoksitler gibi) ve polar çözücüler (etanol, metanol veya tetrahidrofuran gibi) içinde gerçekleştirilir (**Şekil 2.44**) (17,88–93).



M= Alkali metal

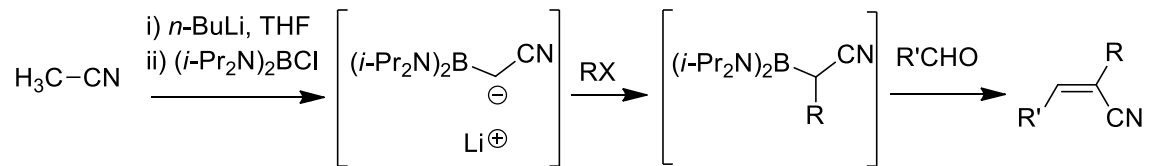
Şekil 2.44. Asetonitril ve karbonil bileşiklerinin kondenzasyonu ile akrilonitril sentezleri

Loupy ve arkadaşları (91), çözücü kullanmadan ekivalan miktarda sübstitüe asetonitril ve 4-metoksibenzaldehit karışımından potasyum hidroksit veya potasyum metoksit katalizörlüğünde oda sıcaklığında reaksiyona sokarak 2-sübstitüe-3-(4-metoksifenil)akrilonitrilleri elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.45**).



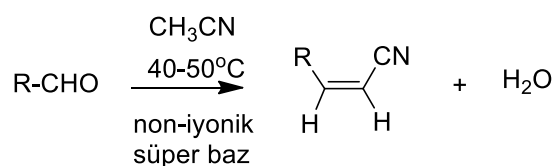
Şekil 2.45. Sübstitüe asetonitril ve 4-metoksibenzaldehitten hareketle akrilonitril sentezi

Birçok 3-mono veya 3,3-disübstitüe akrilonitrilin sentezi aldehit ve keton kondenzasyonu ile gerçekleşmektedir. Ancak 2,3-disübstitüe akrilonitrillerin sentezi genellikle çoklu reaksiyonlar sonucu gerçekleşebilmektedir. Tomioka ve arkadaşları geliştirdikleri yöntem ile asetonitrilden hareketle 2,3-disübstitüe akrilonitrillerin sentezini başarmışlardır. Bu yöntemde, ilk olarak bis(diizopropilamino)kloroboran ve n-bütillityum kullanılarak asetonitrilden α -boril karbanyon oluşturulmuştur. Oluşan karbanyon uygun alkil halojenür ile reaksiyona sokulmuştur. Takiben bazik ortamda aldehit ile muamele edilerek amaçlanan 2,3-disübstitüeakrilonitrillere ulaşılmıştır (**Şekil 2.46**) (94).



Şekil 2.46. Asetonitrilden hareketle 2,3-disübstitüe akrilonitril sentezi

Kisanga ve arkadaşları (95), aromatik aldehytlerin asetonitril ile tepkimesinde katalizör olarak iki adet non-iyonik süper baz bileşimini kullanmışlardır. Bu katalizörlerden ilkinin yapısı, 2,8,9-trimetil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabisiklo[3.3.2]dekan iken ikinci katalizör 2,9-diizopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabisiklo[3.3.2]dekan yapısına sahiptir. Bu katalizörler yardımıyla aromatik aldehytlerin asetonitril ile 40-50 °C'deki reaksiyonu sonucu yüksek verimle akrilonitril bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (**Şekil 2.47**).

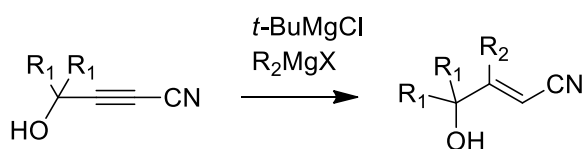


R: Aromatik

Şekil 2.47. Aromatik aldehytlerden hareketle akrilonitril sentezi

b) Alkinnitrillerden Hareketle Sentezleri

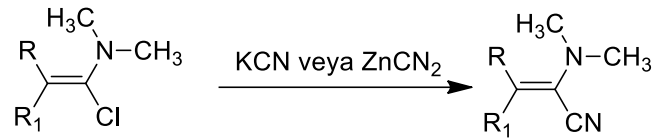
Fleming ve arkadaşları (96,97), bazik ortamda stabil olmayan 4-hidroksialkinnitrilleri *Grignard* reaktifleri ile reaksiyona sokarak tri- veya tetra-sübstitüe akrilonitrilleri elde etmişlerdir (**Şekil 2.48**).



Şekil 2.48. Alkinnitrillerden hareketle akrilonitril sentezi

c) Vinil Halojenürlere Nitril Grubunun Katımı ile Sentezleri

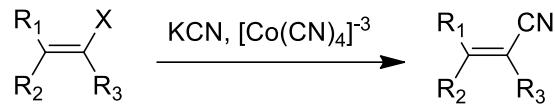
Halojen fonksiyonel grubu taşıyan disübstitüe veya trisübstitüe vinil yapıları, uygun katalizör ile akrilonitrillere dönüşebilirler. Toye ve arkadaşları, 1-kloro-2,2-disübstitüe-*N,N*-dimetiletanaminleri, potasyum siyanür veya çinko siyanür ile tepkimeye sokmuş ve 2-(*N,N*-dimetillamino)-3,3-disübstitüeakrilonitril molekülünü sentezlediklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.49**) (98).



R= Alifatik
R₁= Alifatik, aromatik

Şekil 2.49. 1-Kloro-2,2-disübstitüe-*N,N*-dimetiletetenaminlerden hareketle akrilonitril sentezi

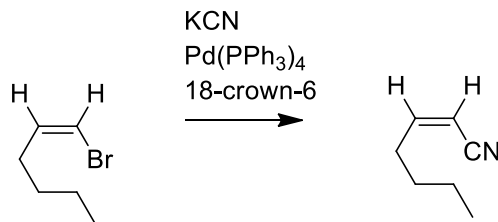
Funabiki ve arkadaşları (99), vinil halojenür bileşiklerini tetrasiyanokobaltat ve potasyum siyanür varlığında tepkimeye sokarak akrilonitril bileşiklerini sentezlemişlerdir (**Şekil 2.50**).



R₁, R₂= Alkil, aril
R₃=Aril
X= Halojen

Şekil 2.50. Vinil halojenürlere nitril grubunun katımı ile akrilonitril sentezi

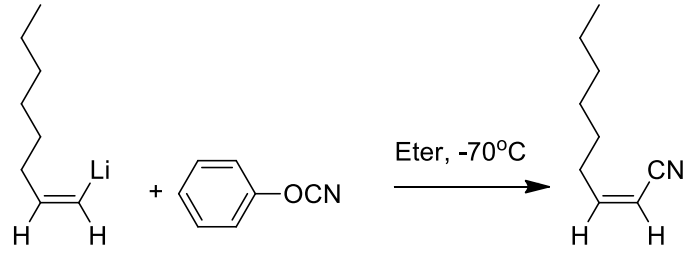
1-Bromohekz-1-en, tetrakis(trifenilfosfin)paladyum (Pd(PPh₃)₄) ve 1,4,7,10,13,16-hekzasikloktadekan (18-crown-6) varlığında potasyum siyanür ile tepkimeye girerek akrilonitrilleri oluştururlar (**Şekil 2.51**) (100,101).



Şekil 2.51. 1-Bromohekz-1-enden hareketle akrilonitril sentezi

d) Vinil Anyonlarının Nitrillenmesi ile Sentezleri

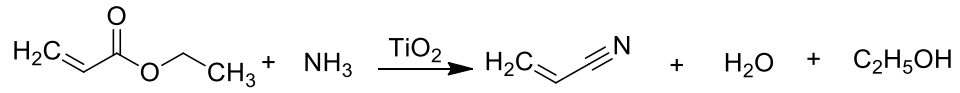
Murray ve arkadaşları (102), okt-1-en-1-illityumu fenil siyanat ile - 70 ° C'de eter içinde tepkimeye sokmuşlar ve akrilonitril türevi olan non-2-ennitril bileşimini sentezlemişlerdir (**Şekil 2.52**).



Şekil 2.52. Okt-1-en-1-illityumdan hareketle akrilonitril sentezi

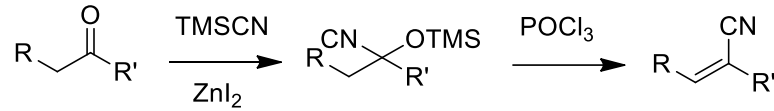
Diğer Yöntemler

Karp ve arkadaşları (103), etil akrilat ve amonyağı titanyum dioksit varlığında reaksiyona sokarak akrilonitrili sentezlemişlerdir (**Şekil 2.53**).



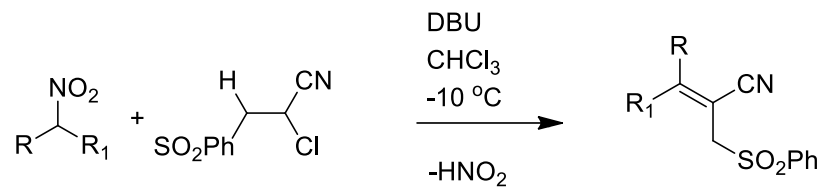
Şekil 2.53. Etil akrilattan hareketle akrilonitril sentezi

Oda ve arkadaşları (104), ketonların trimetilsilil siyanit (TMSCN) ile reaksiyon vererek akrilonitril yapısına sahip bileşiklerin elde edildiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.54**).



Şekil 2.54. Ketonlardan trimetilsilil siyanit (TMSCN) ile akrilonitril sentezi

Ballini ve arkadaşları (105), 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en (DBU) katalizörlüğünde nitro alkil/nitro sikloalkil bileşiklerinin 2-kloro-3-fenilsülfonil propannitril ile tepkimesi ile akrilonitril bileşiklerini sentezlemişlerdir (**Şekil 2.55**).



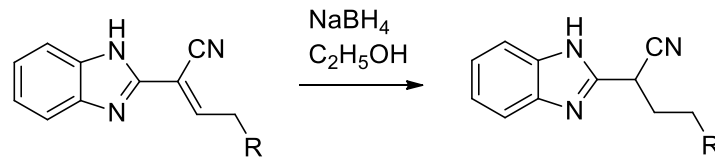
R,R₁= Alkil, sikloalkil

Şekil 2.55. 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en (DBU) katalizörlüğünde akrilonitril sentezi

2.2.2. Akrilonitrillerin Kimyasal Özellikleri

Redüksiyon Reaksiyonları

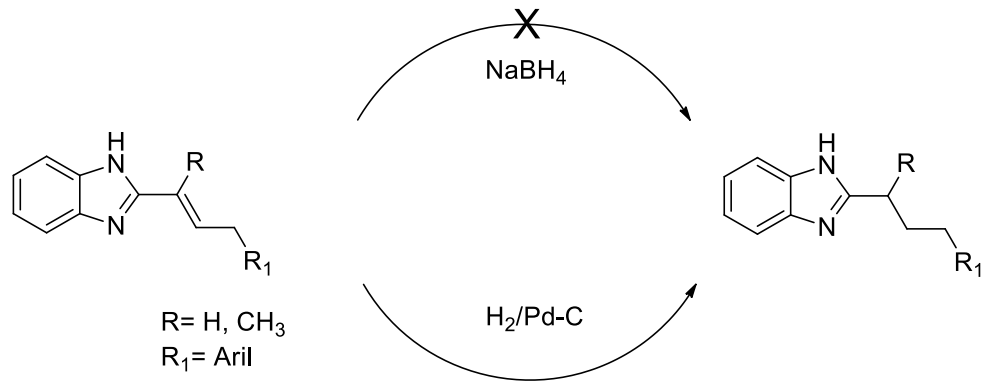
Dubey ve arkadaşları (106), sodyum borhidür (NaBH_4) ile akrilonitril yapısını redükte ederek 2-(1*H*-benzimidazol-2-il)-3-arylpropannitrili elde etmişlerdir. Nitril grubu, bu reaksiyondan etkilenmemiştir (**Şekil 2.56**).



R= Aril

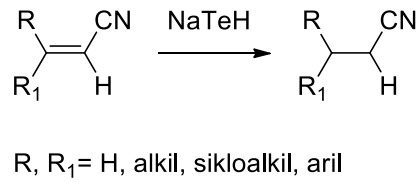
Şekil 2.56. Akrilonitrillerin sodyum borhidür ile redüksiyonu

Ayrıca araştırmacılar, söz konusu yapıya nitril yerine hidrojen veya metil getirildiğinde NaBH_4 ile redüksiyonun gerçekleşmediğini, ancak katalitik hidrojenasyon ile bu redüksiyonunun sağlandığını bildirmişlerdir. Bu da akrilonitril yapısında olduğu gibi elektron çeken gruplar ile konjuge olan C=C bağlarının NaBH_4 ile seçici olarak redükte edildiğini göstermiştir (**Şekil 2.57**) (106).



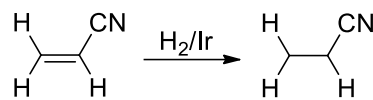
Şekil 2.57. Akrilonitrillerin redüksiyonu

Blay ve arkadaşları (107), 3,3-disübstitüe akrilonitril bileşiklerini, sodyum hidrojen tellür reaktifi kullanarak redükte ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.58**).



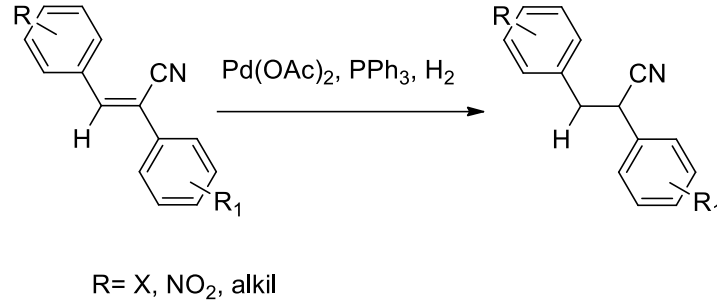
Şekil 2.58. Akrilonitrillerin sodyum hidrojen tellür ile redüksiyonu

Mekhaev ve arkadaşları (108), akrilonitril bileşiğini iridyum metali katalizörlüğünde redükte ederek propannitril bileşiğini elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.59**).



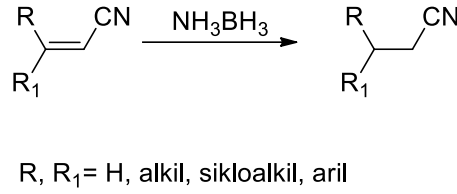
Şekil 2.59. Akrilonitrillerin katalitik redüksiyonu

Bhor ve arkadaşları (109), 2,3-diarilsübstitüe akrilonitril bileşiklerini trifenilfosfin ve palladyum asetat katalizörlüğünde redükte ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.60**).



Şekil 2.60. Akrilonitrillerin trifenilfosfin ve palladyum asetat ile redüksiyonu

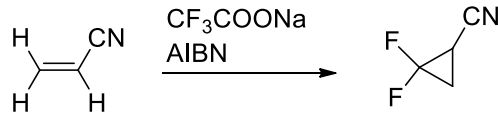
Yang ve arkadaşları (110), disübstitüe akrilonitrilleri metal bileşikleri kullanmadan redükte ettiklerini, katalizör olarak amonyak boran bileşiği kullandıklarını bildirmişlerdir (**Şekil 2.61**).



Şekil 2.61. Akrilonitrillerin amonyak boran ile redüksiyonu

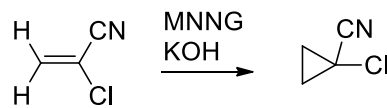
Epoksidasyon Reaksiyonları

Chang ve arkadaşları (111), akrilonitril bileşiğini sodyum 2,2,2-trifloroasetat bileşiği ile azobisisobutironitril katalizörlüğünde reaksiyona sokarak 2,2-diflorosiklopropankarbonitril bileşiğini elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.62**).



Şekil 2.62. Akrilonitrilin epoksidasyonu

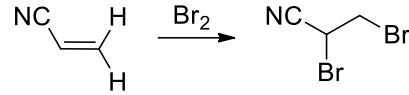
Staas ve arkadaşları (112), 2-kloroakrilonitril bileşiğini potasyum hidroksit ve metilnitronitrozoguanidin ile reaksiyona sokarak 1-klorosiklopropankarbonitril bileşiğini elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.63**).



Şekil 2.63. Akrilonitrilin epoksidasyonu

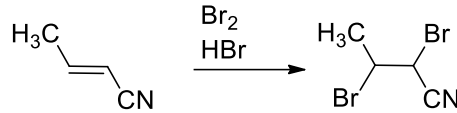
Akrilonitrillerin Halojenlenmesi

Sainz-Diaz ve arkadaşları (113), akrilonitril bileşğini bromla tepkimeye sokarak 2,3-dibromo propiyonitril bileşğini elde ettiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.64**).



Şekil 2.64. Akrilonitrilin halojenlenmesi

Fox ve arkadaşları (114), krotonitril bileşğini, hidrojen bromür ve brom ile reaksiyona sokarak ve 2,3-dibromobütannitril bileşğini elde etmişlerdir (**Şekil 2.65**).

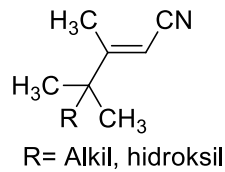


Şekil 2.65. 3-Metilakrilonitrilin halojenlenmesi

2.2.3. Akrilonitrillerin Spektral Özellikleri

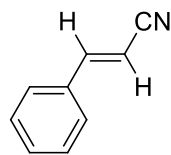
IR Spektrumları

Akrilonitrillerin IR spektrumları incelendiğinde, 2230-2210 cm^{-1} 'de $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim, 1600-1200 cm^{-1} arasında $\text{C}=\text{C}$ gerilim titreşimlerine ait piklerin gözlemlendiği bildirilmiştir (**Şekil 2.66**) (88–90,93,97,115–117).



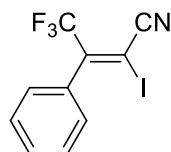
Şekil 2.66. 4-Sübstitüe-3,4-dimetilpent-2-ennitriller

3-Fenilakrilonitrilin IR spektrumunda, 2223 cm^{-1} 'de $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşimine ait pikin gözlemlendiği bildirilmiştir (**Şekil 2.67**) (115).



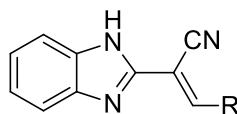
Şekil 2.67. 3-Fenilakrilonitril

4,4,4-Trifluoro-3-fenil-2-iyodo-büt-2-ennitrilin IR spektrumunda, 2220 cm^{-1} 'de $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşimine ait pikin gözleendiği bildirilmiştir (**Şekil 2.68**) (116).



Şekil 2.68. 4,4,4-Trifluoro-3-fenil-2-iyodo-büt-2-ennitril

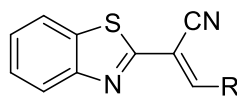
2-(1*H*-Benzimidazol-2-il)-3-arilakrilonitrillerin IR spektrumlarında, $2243\text{-}2213\text{ cm}^{-1}$ arasında $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşimlerine ait piklerin gözleendiği bildirilmiştir (**Şekil 2.69**) (89,93).



R= Aril, heteroaril

Şekil 2.69. 2-(1*H*-Benzimidazol-2-il)-3-arilakrilonitril

2-(Benzotiyazol-2-il)-3-arilakrilonitrillerin IR spektrumlarında, $2229\text{-}2211\text{ cm}^{-1}$ arasında $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim titreşimlerine ait piklerin gözleendiği bildirilmiştir (**Şekil 2.70**) (90).



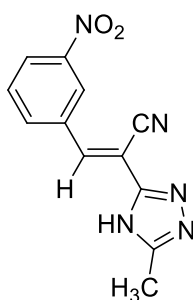
R= Aril, heteroaril

Şekil 2.70. 2-(Benzotiyazol-2-il)-3-arilakrilonitril

¹H-NMR Spektrumları

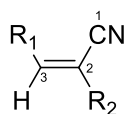
Akrilonitrillerin ¹H-NMR spektrumlarında, E/Z izomerleri nedeniyle beklenenden daha fazla pik görülebilir.

Saczewski ve arkadaşları (89), sentezledikleri 2-(5-metil-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)-3-(3-nitrofenil)-akrilonitril bileşiğinin yapısını X-ray kromatografisi ile aydınlatmışlar ve bileşiğin *E* izomeri olduğunu bildirmişlerdir. Bu bileşiğin ¹H-NMR spektroskopisini de analiz eden araştırmacılar, olefinik protonun 8,86 ppm'de singlet pik verdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.71**).



Şekil 2.71. 2-(5-Metil-4*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)-3-(3-nitrofenil)-akrilonitril

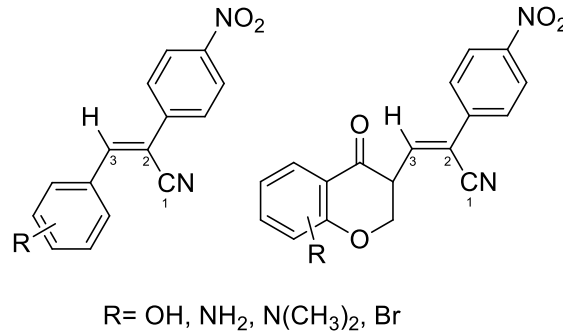
Loupy ve arkadaşları (91), 2,3-disübstitüeakrilonitril türevi bileşikler sentezlemiş, bileşikleri stereoizomerlerine göre *E* ve *Z* olarak ayırmışlardır. *Z* izomeri bileşiklerde, akrilonitril yapısının 3 numaralı karbon atomu üzerindeki hidrojen atomunun pikinin 6,78-7,45 ppm aralığında singlet gözlemlendiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.72**).



R₁,R₂= Alkil, aril

Şekil 2.72. 2,3-Disübstitüeakrilonitriller

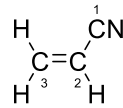
Parveen ve arkadaşları (117), X ray kristallografisi ile *Z* izomeri olduğunu kanıtladıkları 2-(4-nitrofenil)-3-sübstitüeakrilonitril bileşiklerinin 3 numaralı konumundaki protonun 6,98-8,85 ppm aralığında singlet pik verdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.73**).



Şekil 2.73. 2-(4-nitrofenil)-3-sübstitüeakrilonitriller

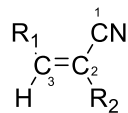
¹³C-NMR Spektrumları

Akrilonitrilin ¹³C NMR spektrumunda, 116 (C₁ karbon atomu), 106 (C₂ karbon atomu) ve 136 (C₃ karbon atomu) ppm civarında üç pik gözlenir (**Şekil 2.74**) (118–120).



Şekil 2.74. Akrilonitrilin numaralandırılması

Loupy ve arkadaşları (91), 2,3-disübstitüeakrilonitril türevi bileşikler sentezlemiş, bileşikleri stereoizomerisine göre *E* ve *Z* olarak ayırmışlardır. Akrilonitril yapısının 1 numaralı karbonunun, *Z* izomerlerinde 118,05-120,96 ppm aralığında; *E* izomerinin 117,68 ppm'de, 2 numaralı karbonun *Z* izomerlerinde 108,46-114,18 ppm aralığında; *E* izomerinin 113,56 ppm'de ve 3 numaralı karbonun *Z* izomerlerinde 139,81-148,35 ppm aralığında, *E* izomerlerinde 143,58 ppm'de pikler verdiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.75**).

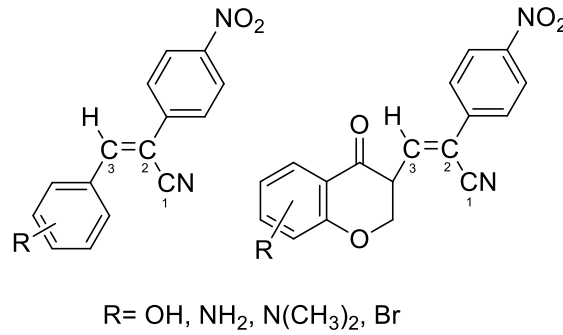


R₁, R₂= Alkil, aril

Şekil 2.75. 2,3-Disübstitüeakrilonitriller

Parveen ve arkadaşları (117), *Z* stereoizomerisine sahip iki seri 2,3-disübstitüe akrilonitril bileşiği sentezlemişlerdir. X-ray kromatografisi ile yapısını

aydınlattıkları [3-(2',3'-Dimetoksifenil)-2-(4''-nitrofenil)-akrilonitril] bileşiğinin Z formunda olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikteki 2 numaralı karbon atomunun 110 ppm'de pik verirken 3 numaralı karbon atomunun 140 ppm'de pik verdiği bildirilmiştir. Her iki seri bileşikte de 1 numaralı karbon olan siyano grubunun karbonunun 116-118 ppm aralığında pik verdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.76**).

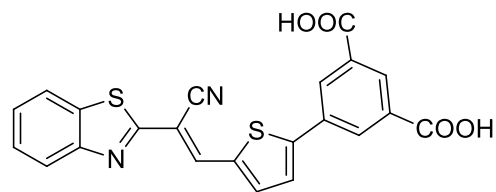


Şekil 2.76. 2,3-Disübstitüekrilonitriller

2.2.4. Akrlonitrillerin Biyolojik Özellikleri

Antimikobakteriyel Aktivite

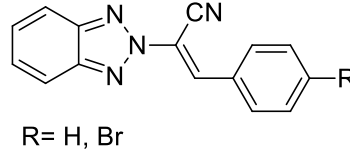
Reshma ve arkadaşları (17), E-2-(benzotiyazol-2-il)-3-(5-sübstitüeheteroaril-2-il)akrilonitril türevi bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitesini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden E-5-(5-(2-(benzotiyazol-2-il)-2-siyanovinil)tiyofen-2-il)izoftalik asidin, dikkate değer antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini, bu etkisini *M. tuberculosis*'in protein sentez yolağında görev alan lizin-ε-aminotransferaz enzimini inhibe ederek gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.77**).



Şekil 2.77. E-2-(benzotiyazol-2-il)-3-(5-sübstitüeheteroaril-2-il)akrilonitril

Sanna ve arkadaşları (18,121), 2 numaralı konumunda benzotriazol taşıyan akrilonitril yapısındaki bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir.

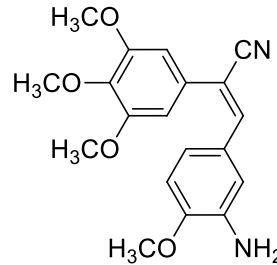
Bu bileşikler arasından *E*-2-(1*H*-benzotriazol-2-il)-3-fenilakrilonitril ve *E*-(2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-3-(4-bromofenil)akrilonitril (*M. tuberculosis* H37Rv karşısında 12,5 µM konsantrasyonda sırasıyla %98 ve %99 inhibisyon yapmaktadırlar) serinin en aktif türevleri olduğunu bildirmişlerdir (**Şekil 2.78**).



Şekil 2.78. *E*-(2-(1*H*-benzotriazol-2-il)-3-(4-sübstitüefenil)akrilonitril

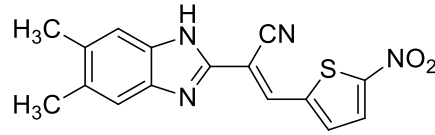
Antikanserojen Aktivite

Ohsumi ve arkadaşları (122), bazı akrilonitril türevlerini de içeren çeşitli bileşikler sentezlemişler ve aktivitelerini ölçmüşlerdir. Sentezlenen bileşiklerden 3-(3-amino-4-metoksifenil)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)akrilonitril bileşiğinin, Colon 26, Colon 38 ve 3LL fare tümör hücre modelinde antikanserojen veya antitümör aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.79**).



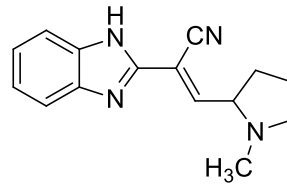
Şekil 2.79. 3-(3-Amino-4-metoksifenil)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)akrilonitril

Saczewski ve arkadaşları (77), bir seri 2-heteroarilakrilonitril bileşiği sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanserojen aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerden 2-(5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)-3-(5-nitrotiyofen-2-il)akrilonitril çeşitli kanser hücre hatlarına (RT-4, RT-112, 5637, KYSE-70, KYSE-510, KYSE-520, YAPC, DAN-G, SISO, LCLC-103H, MCF-7, A-427) karşı oldukça yüksek antikanserojen aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.80**).



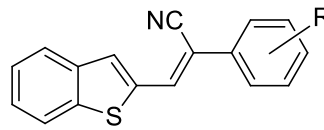
Şekil 2.80. 2-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-3-(5-nitrotiyofen-2-il)akrilonitrilin

Hranjec ve arkadaşları (72), sentezledikleri 2,3-disübstitüe akrilonitril türevleri arasından 2-(benzimidazol-2-il)-3-(2-N-metilprolil)akrilonitril bileşiğinin, HeLa (servikal karsinoma) hücre hattına karşı güçlü antikanserojen aktivite ($IC_{50} = 0,8 \mu M$) gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.81**).



Şekil 2.81. 2-(Benzimidazol-2-il)-3-(2-N-metilprolil)akrilonitril

Penthala ve arkadaşları (123), 3-(benzotiyofen-2-il)-2-(sübstitüefenil)akrilonitril türevi bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerin antikanserojen aktivitelerini 60 farklı kanser hücre hattına karşı test etmişlerdir. Araştırmacılar, sentezledikleri bileşiklerden fenil halkasında metoksi yapısı taşıyan türevlerin hemen hemen bütün hücre hatlarına karşı güçlü antikanserojen aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (**Şekil 2.82**).

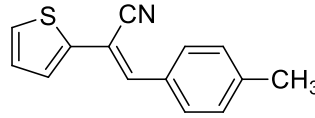


R= H, OCH₃

Şekil 2.82. 3-(Benzotiyofen-2-il)-2-(sübstitüefenil)akrilonitril

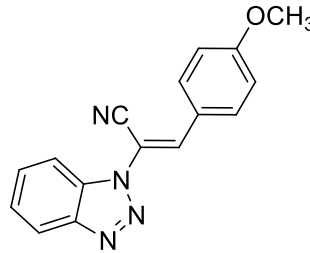
Quiroga ve arkadaşları (120), 2-heteroaril-3-sübstitüefenilakrilonitril türevi bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini MCF-7 (meme hücresi), H460 (akciğer) ve SF268 (merkezi sinir sistemi) hücre hatlarına karşı test etmişlerdir. Bu bileşiklerden 2-(tiyofen-2-il)-3-(4-metilfenil)akrilonitril, üç hücre

hattına karşı güçlü antikanserojen aktivite ($IC_{50}=0,10-0,18 \mu\text{g/mL}$) göstermiştir (**Şekil 2.83**).



Şekil 2.83. 2-Heteroaril-3-sübstitüefenilakrilonitril

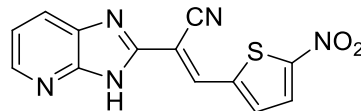
Carta ve arkadaşları (124), 3-aril-2-(1*H*-benzotriazol-1-il)akrilonitril türevleri sentezlemişler ve bileşiklerin antiproliferatif etkisi üzerinde çalışmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-3-(4-metoksifenil)akrilonitrilin, hematolojik tümör hücre hatlarına (CCRF-CCM, WIL-2NS, CCRF-SB) ve insan solit tümör hücre hatlarına (SKMEL28, MCF7, SKMES-1, HepG2, DU145) karşı yüksek aktiviteler (IC_{50} değerleri sırasıyla; 0,09-0,2 μM ve 0,1-0,8 μM) gösterdiği bildirilmiştir (**Şekil 2.84**).



Şekil 2.84. 3-Aril-2-(1*H*-benzotriazol-1-il)akrilonitril

Antimikrobiyal Aktivite

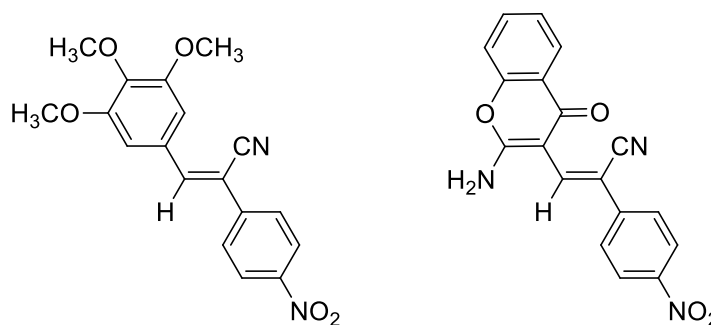
Saczewski ve arkadaşları (77), 2-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-3-(5-nitrotiyofen-2-il)akrilonitrilin, *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına karşı (sırasıyla $MİK= 6,4$ ve $3,2 \mu\text{M}$) dikkate değer antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (**Şekil 2.85**).



Şekil 2.85. 2-(3*H*-İmidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-3-(5-nitrotiyofen-2-il)akrilonitril

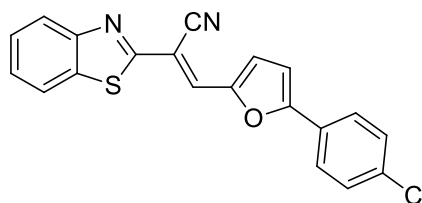
Anti Alzheimer Aktivite

Parveen ve arkadaşları (117), 2,3-disübstitüe akrilonitril türevlerinin asetilkolinesteraz inhibitör aktivitelerini incelemiş ve Z-2-(4-nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)akrilonitril ve Z-3-(2-amino-4-okso-4H-kromen-3-il)-2-(4-nitrofenil)akrilonitrilin serinin en aktif bileşikleri (sırasıyla IC₅₀ = 0,20 ve 0,22 µM) olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.86).



Şekil 2.86. Z-2-(4-Nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)akrilonitril ve Z-3-(2-amino-4-okso-4H-kromen-3-il)-2-(4-nitrofenil)akrilonitril

Torre ve arkadaşları (90), bir seri 2-(benzotiyazol-2-il)-3-heteroarilakrilonitril türevlerinin asetilkolinesteraz inhibitör aktivitelerini incelemiş ve 2-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(5-(4-klorofenil)furan-2-il)akrilonitril serinin en aktif türevi (IC₅₀=64 µM) olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.87).

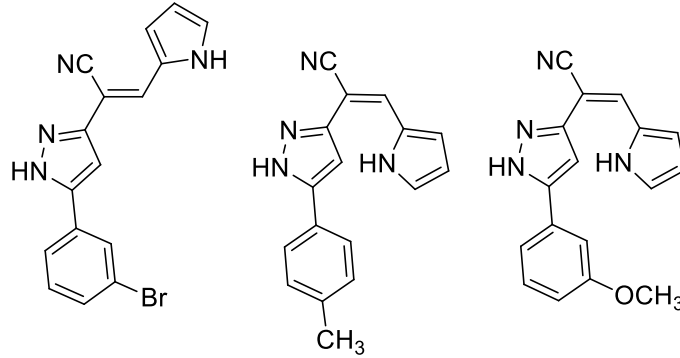


Şekil 2.87. 2-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(5-(4-klorofenil)furan-2-il)akrilonitril

Antioksidan Aktivite

Parmar ve arkadaşları (125), 2-(5-aril-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-pirol-2-il)akrilonitril türevi bileşikler sentezlemiş ve antioksidan özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden Z-2-[5-(3-bromofenil)pirazol-3-il]-3-(pirol-2-il)akrilonitril, E-2-[5-(4-metilfenil)pirazol-3-il]-3-(pirol-2-il)akrilonitril ve E-2-[5-(3-

metoksifenil)pirazol-3-il]-3-(pirol-2-il)-akrilonitrilin güçlü antioksidan aktivite gösterdikleri bildirmişlerdir (**Şekil 2.88**).



Şekil 2.88. 2-(5-aril-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-pirol-2-il)akrilonitril türevi bileşikler

2.3. Tüberküloz ve Antitüberküler İlaçlar

Tüberküloz, *M. tuberculosis* basilinin sebep olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Enfeksiyon, hastalık patojenini içeren havanın solunması ile bulaşmaktadır. 1998 Yılında genom dizilimi tanımlanan *M. tuberculosis*, ilk olarak Robert Koch tarafından 1882 yılında keşfedilmiştir. (126,127). Dünyada tüberküloz insidansının dağılımı % 45 Güneydoğu Asya, % 25 Afrika, % 17 Batı pasifik ülkeleri, % 7 Doğu Akdeniz ülkeleri, % 3 Avrupa ve % 3 Amerika şeklindedir (6). Türkiye’de 2016 yılında 12 bin tüberküloz vakası görüldüğü ve bunların %5,2’sinin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (128).

Dünyada özellikle fakir nüfusu etkileyen tüberküloz, 21. yüzyılda en büyük halk sağlığı sorunlarından biri olarak görülmektedir ve ölüm nedenleri arasında ilk on sırada yer alır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2017 yılında 10 milyon insanda (5,8 milyon erkek, 3,2 milyon kadın ve 1 milyon çocuk) bu hastalık ortaya çıkarken, tüberküloz kaynaklı 1,4 milyon ölüm görülmüştür (1,2). Tüberküloz olguların 558,000’inde antimikobakteriyel ilaçlara karşı direnç geliştiği (rifampisin dirençli, çoklu ilaca dirençli veya yaygın ilaca dirençli olmak üzere) bildirilmiştir (3). Çoklu ilaca dirençli tüberküloz (Mdr-Tb); izoniyazit ve rifampisine dirençli suşların oluşturduğu bir tüberküloz çeşididir. Yaygın ilaçlara dirençli tüberküloz (Xdr-Tb) ise temel anti tüberküloz ilaçların en az dört tanesine dirençli suşların oluşturduğu

tüberküloz çeşididir. Direnç gelişmesi, bu hastalığın önlenmesi, tedavisi ve kontrolü için yeni zorluklar doğurmaktadır (1,6).

Ayrıca *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş bireylerin çoğu asemptomatik kalarak patojenin rezervuarı görevi görür bu duruma latent tüberküloz denir. Latent tüberkülozlu bireylerin çoğunluğunda tüberküloz hastalığının belirtileri gözlenmez, ancak aktif tüberküloz hastalığı geliştirme ve hastalığın bulaşıcı olma riski vardır. Latent tüberkülozlu bireylerde hastalığın gelişme riski birkaç faktöre bağlıdır. Bunlardan en önemlisi konağın immünolojik durumudur. Bu etmenler, hastalığın kontrolünü önemli ölçüde zorlaştırmaktadır (129–131).

Tüberküloz, HIV koenfeksiyonu ile birlikte son derece ölümcül bir hastalık haline gelir (1). HIV enfeksiyonu, hem yeni *M. tuberculosis* enfeksiyonu hem de latent enfeksiyonun aktivasyon oranını belirgin şekilde arttırmaktadır (2,132).

Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Tüberküloz için standart tedavide, ilk 2 ay izoniyazit, rifampisin, pirazinamid tedavisi, takip eden 4 ayda izoniyazit, rifampisin tedavisi uygulanır. Bu tedaviden sonra hasta bakteriden ari olarak kabul edilir. Latent tüberküloz için ise izoniyazit veya izoniyazit rifapentin kombinasyonu ile tedavi sağlanır (4,129,133,134).

Antimikobakteriyel ilaçlar, birkaç yolak üzerinden etki gösterebilmektedirler. Bu yolaklar; mikolik asit sentez inhibisyonu (izoniyazit ve etiyonamid), RNA sentez inhibisyonu (rifampisin), DNA giraz sentez inhibisyonu (florokinalonlar), protein sentez inhibisyonu (streptomisin, amikasin, kapreomisin, kanamisin), yağ asidi sentez inhibisyonu (pirazinamid), peptidoglikan sentez inhibisyonu (sikloserin), folik asit sentez inhibitörü [4-aminosalisilik asit (PAS)], arabinogalakattan sentez inhibisyonu (etambutol) olarak sınıflandırılabilir (135).

Dünya Sağlık Örgütü, antitüberküler ilaçları 5 gruba ayırmıştır. İlk grup, birinci seçenek antitüberküler ilaçları içerirken, grup numarası arttıkça ikinci seçenek antitüberküler ilaçlar görülmektedir. Ayrıca grup numarası ilerledikçe ilaçların toksisitesi de artmaktadır (136).

Grup 1: Birinci seçenek oral antitüberküler ilaçlar.

Grup 2: Enjeksiyon yoluyla verilen antitüberküler ilaçlar.

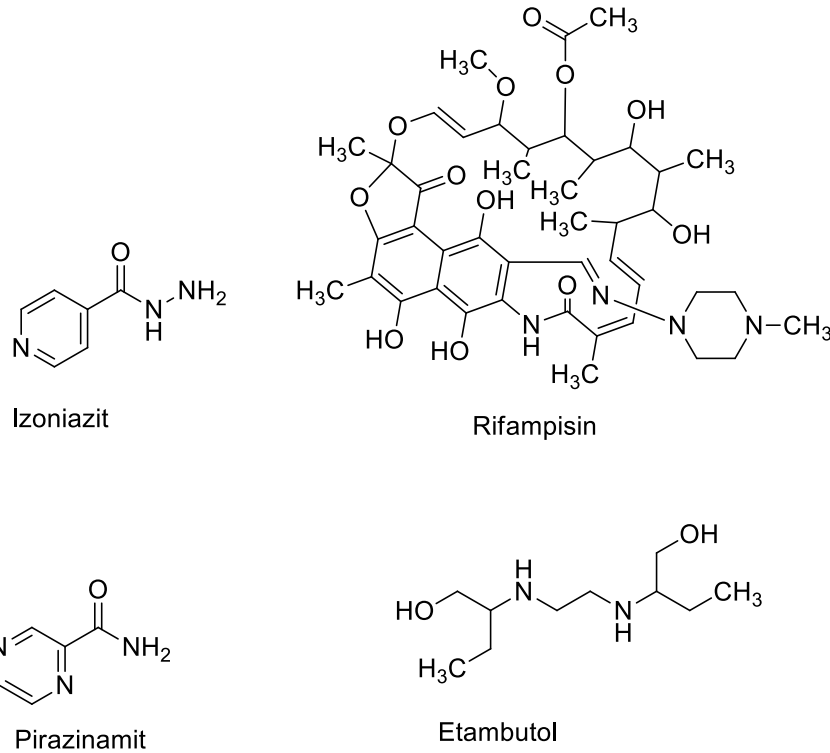
Grup 3: Florokinolonlar.

Grup 4: İkinci seçenek oral bakteriyostatik antitüberküler ilaçlar.

Grup 5: İlaça dirençli tüberküloz tedavisinde uzun vadeli kullanımda güvenilirliği hakkında sınırlı bilgi olan ilaçlar.

Grup 1: Birinci Seçenek Oral Antitüberküler İlaçlar

Bu grup, izoniyazit, rifampisin, pirazinamit ve etambutol gibi tüberküloz tedavisinde birinci basamak olarak sınıflandırılan ilaçları içermektedir (**Şekil 2.89**).



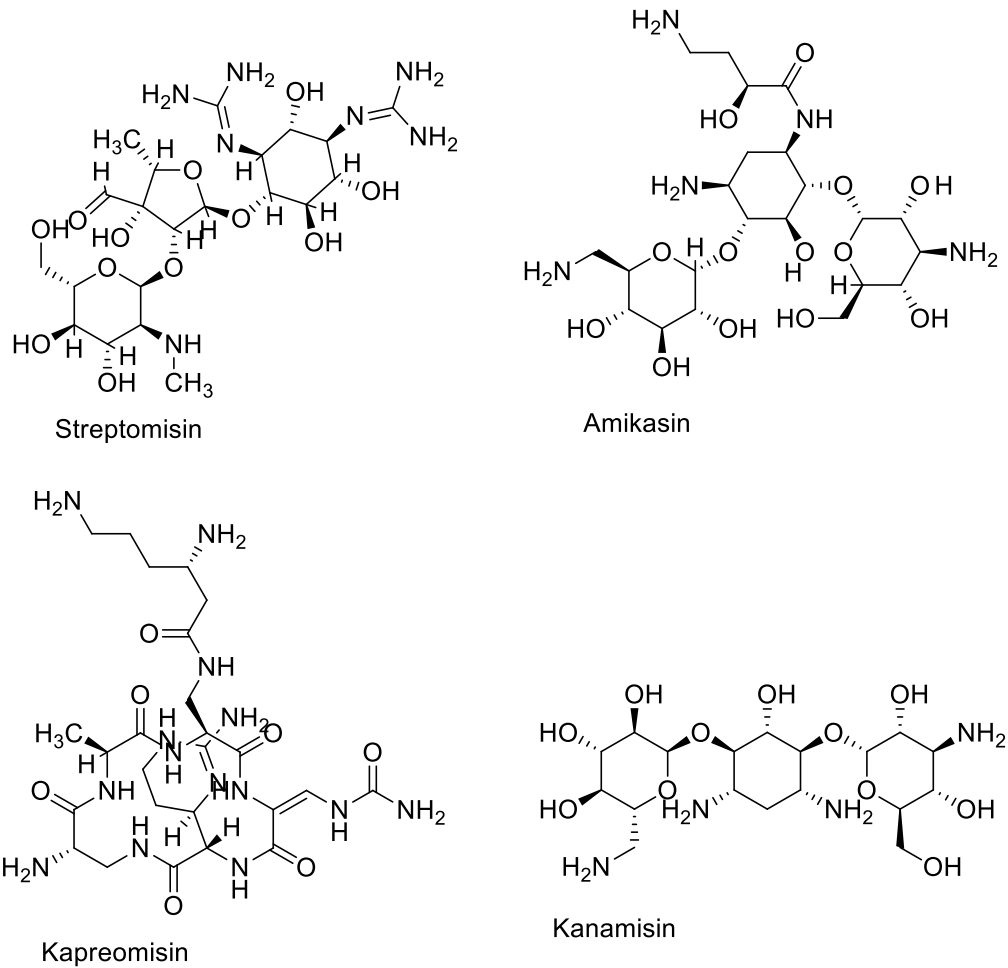
Şekil 2.89. Tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci seçenek ilaçlar

İzoniyazit, *M. tuberculosis*'in mikolik asit sentezini inhibe ederek hücre duvarının bütünlüğünü bozmakta ve böylece bakterisidal etki göstermektedir (137–139). Rifampisin, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek DNA transkripsiyonunu engellemektedir (140–142). Pirazinamitin etki mekanizması bilinmemektedir

(143,144). Etambutol, *M. tuberculosis*'de arabinogalaktan biyosentezi ile etkileşerek hücre duvarının geçirgenliğinin artırılmasını sağlar (145,146).

Grup 2: Enjeksiyon yoluyla verilen antitüberküler ilaçlar

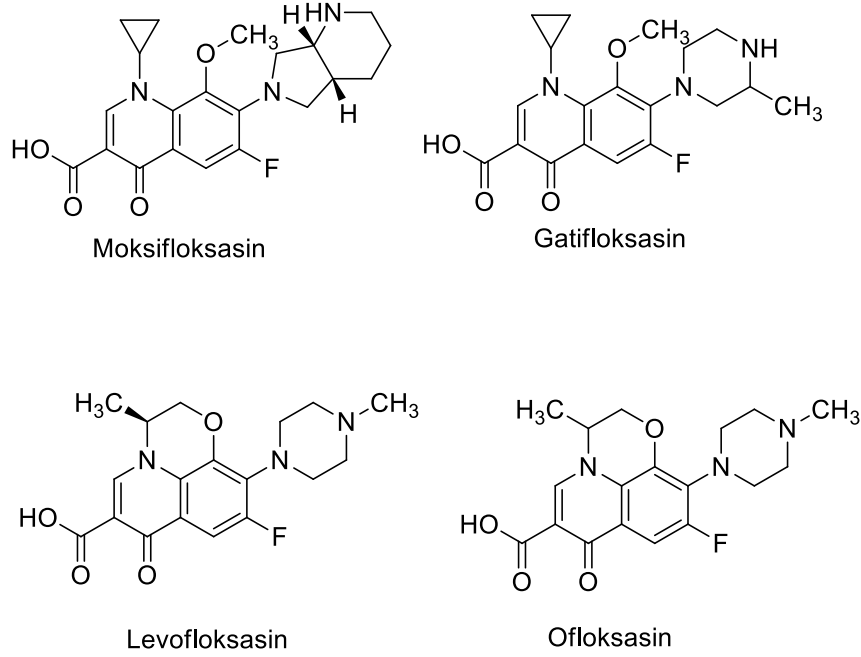
Bu grup, parenteral uygulanan antimikobakteriyel ilaçlardan olan ve aminoglikozitler olarak sınıflandırılan streptomisin, amikasin, kapreomisin ve kanamisin ilaçlarını içermektedir (**Şekil 2.90**). Bu ilaçlar, *M. tuberculosis* ribozom 30S altbirimine bağlanarak genetik kodun yanlış okunmasına neden olur. Böylece *M. tuberculosis* protein sentezini inhibe ederler (147–150).



Şekil 2.90. Enjeksiyonluk antitüberküler ilaçlar

Grup 3: Florokinolonlar

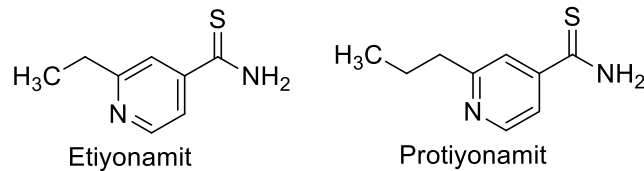
Bu grupta, moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin ve ofloksasin ilaçları bulunmaktadır (**Şekil 2.91**). Florokinolonlar, DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek *M. tuberculosis*'de DNA sentezini engellerler (151–153).



Şekil 2.91. Florokinolonlar

Grup 4: İkinci Seçenek Oral Bakteriyostatik Antitüberküler İlaçlar

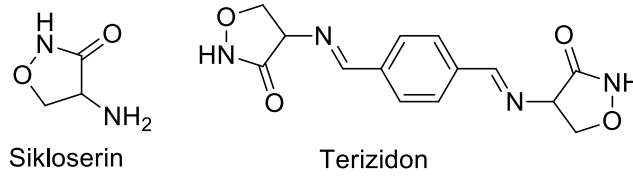
Etiyonamit, *M. tuberculosis*'in mikolitik asit sentezini inhibe ederek etki göstermektedir (154,155). Protiyonamit, *M. tuberculosis*'in hücre duvarının yapısına giren yağ asidi biyosentezini inhibe ederek etki göstermektedir (**Şekil 2.92**) (156,157).



Şekil 2.92. Etiyonamit ve protiyonamit

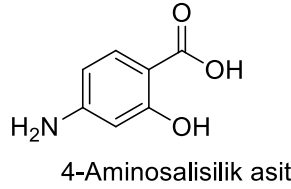
Sikloserin ve terizidon (**Şekil 2.93**), *M. tuberculosis*'te hücre zarına rijidite ve stabilite kazandıran peptidoglikanın sentezi için vazgeçilmez olan D-alanil-D-alanin

sentetaz, alanin rasemaz ve alanin permeazı inhibe ederek etki göstermektedir (158–160).



Şekil 2.93. Sikloserin ve terizidon

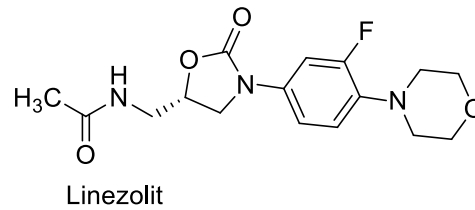
4-Aminosalisilik asidin (**Şekil 2.94**) etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, *M. tuberculosis*'in folik asit sentezini ve demir alım yollarının inhibisyonunu gerçekleştirdiği düşünülmektedir (150,160).



Şekil 2.94. 4-Aminosalisilik asit

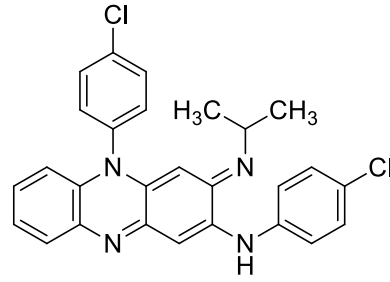
Grup 5: İlaça Dirençli Tüberküloz Tedavisinde Uzun Vadeli Kullanımda Güvenilirliği Hakkında Sınırlı Bilgi Olan İlaçlar

Linezolid (**Şekil 2.95**), *M. tuberculosis*'in tRNA-mRNA 70S veya 30S altünite kompleksinin oluşumunu engelleyerek protein sentezini inhibe etmektedir (161).



Şekil 2.95. Linezolit

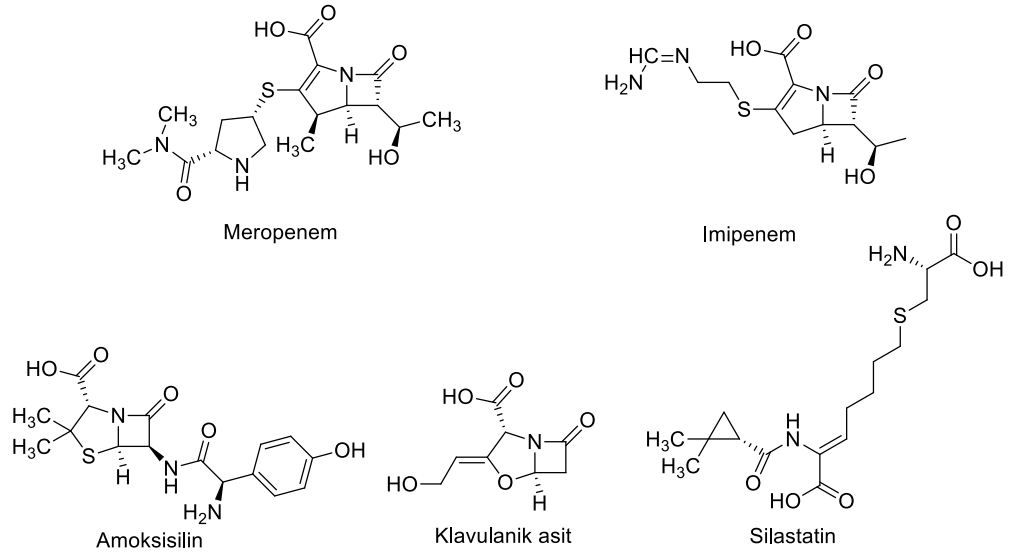
Klofazimin (**Şekil 2.96**), *M. tuberculosis*'in guanidin bazına bağlanır ve hücre çoğalmasını önleyerek etkisini gösterir (162,163).



Klofazimin

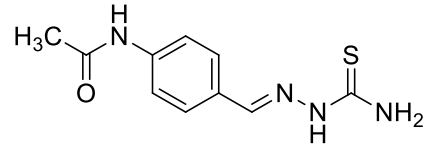
Şekil 2.96. Klofazimin

Meropenem, imipenem/silastatin ve amoksisilin/klavulanik asit (**Şekil 2.97**), β -laktam antibiyotik grubundan ilaçlardır. *M. tuberculosis*'e karşı, patojenin hücre duvarının biyosentezini bozarak bakterisit etki göstermektedirler (164–167).

**Şekil 2.97.** Meropenem, imipenem, amoksisilin, klavulanik asit ve silastatin

Yüksek doz izoniyazitin, mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte ilaç direnci geliştiren *M. tuberculosis*'e karşı etki gösterdiği bilinmektedir (168,169).

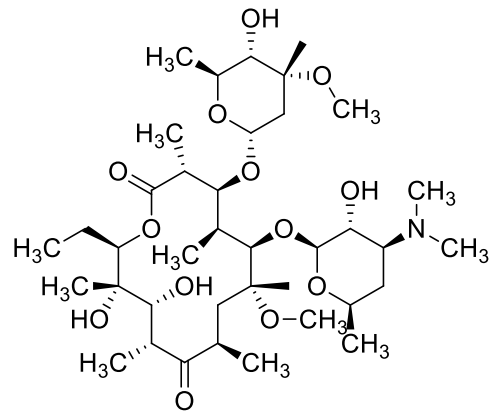
Tiyasetazon (**Şekil 2.98**), *M. tuberculosis*'in mikolitik asit biyosentez yolağını inhibe ederek bakterisit etki göstermektedir (170).



Tiyasetazon

Şekil 2.98. Tiyasetazon

Makrolit antibiyotiklerden biri olan klaritromisin (**Şekil 2.99**), *M. tuberculosis*'in protein sentezini inhibe ederek etkisini gösteren bir ilaçtır (171).



Klaritromisin

Şekil 2.99. Klaritromisin

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan 4-florobenzaldehit "*Alfa Aesar*", 1-fenilpiperazin, 1-(4-metilfenil)piperazin, 1-(4-florofenil)piperazin, 1-(4-klorofenil)piperazin, 1-(3-klorofenil)piperazin, 1-(4-metoksifenil)piperazin, 1-(3-metoksifenil)piperazin, 1-benzilpiperazin, 1-(4-florobenzil)piperazin, 1-sikloheksilpiperazin, 1-metilpiperazin, 1-asetilpiperazin "*Sigma-Aldrich*", susuz potasyum karbonat "*Fluka*", *o*-fenilendiamin "*Merck*", etil siyanoasetat "*Merck*", sodyum borhidrür "*ICN Biomedicals*", piperidin "*BDH Laboratories*" firmalarının ürünleridir.

3.1.2 Genel Sentez Yöntemleri

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il) asetonitril (Bileşik 1)

46 mmol 1,2-fenilendiamin ve 92 mmol etil siyanoasetat karışımı, geri çeviren soğutucu altında 150 °C'de 5 saat karıştırılır. Daha sonra karışım 100 °C'ye soğutulur ve 20 mL dietil eter eklenerek katılaştırılır. Süzme işlemi ile katı toplanır ve absöü etanol ile kristallendirilir.

4-(4-Sübstitüepiperazin)benzaldehit Türevleri (Bileşik 2a-l)

20 mmol uygun piperazin ile 20 mmol 4-florobenzaldehitin 20 mL DMSO içinde çözeltilisine 22 mmol susuz potasyum karbonat eklenir. Karışım ultrasonik banyoda jel haline gelinceye kadar karıştırılır. Karışım geri çeviren soğutucu altında 140 °C'ye kadar ısıtılır ve bir saat bu sıcaklıkta karıştırılır. Daha sonra sıcaklık 60 °C'ye düşürülür ve karışım 400 mL buzlu distile suya dökülür. Oluşan katı madde vakum ile süzülür ve kurutulur. Kurutulan katı madde, uygun çözücüde kristallendirilerek saflaştırılır.

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril Türevleri (Bileşik 3a-l)

2 mmol 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) asetonitril (Bileşik 1) 10 mL, 2 mmol 4-(4-sübstitüepiperazin)benzaldehit ise 20 mL absolü etanolde çözülür. İki karışım birleştirilir ve 250 µL piperidin eklenerek geri çeviren soğutucu altında 70 °C'de 3 saat karıştırılır. Reaksiyon sonucu çözücü alçak basınç altında uçurulur. Elde edilen katı madde, etil asetat ile kristallendirilir.

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril Türevleri (Bileşik 4a, 4b ve 4f)

2 mmol uygun akrilonitril türevi (**Bileşik 3a, 3b ve 3f**) 20 mL absolü etanol ve 1 mL THF içinde çözülür. Karışım 0 °C'ye soğutulduktan sonra 4 mmol sodyum borhidrürün absolü etanol içindeki çözeltisi damla damla eklenir ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. Oluşan katı süzülerek alınır ve absolü etanolden kristallendirilir.

3.1.3. Analitik Yöntemler

Erime Derecesi Tayini

Sentezlenen bileşiklerin erime dereceleri, "Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus" erime derecesi tayin cihazı ile ölçülmüştür. Verilen erime dereceleri düzeltme yapılmamış değerlerdir.

Spektrofotometrik Kontroller

IR Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, "Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX" spektrofotometresinde "Azaltılmış Toplam Yansıma" (ATR) aparatı (MIRacle™ PIKE Technologies, çinko selenit (ZnSe) kristal) yardımıyla ölçülmüş ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirilmiştir.

¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda "*Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrometre*" cihazı ile ölçülmüş, çözücü olarak dimetilsülfoksit (DMSO-d₆, Merck) kullanılmış, *J* değerleri Hz cinsinden verilmiş ve spektrumlar δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ESI yöntemi ile "*Micromass ZQ LC-MS Spectrometer*" cihazında ölçülmüş ve "*Mass Lynx*" yazılımı kullanılarak alınmıştır.

Elementel Analizler

Bileşiklerin karbon, hidrojen ve azot elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda "*Leco CHNS-932 Analyzer*" cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite çalışmaları, Birla Institute of Technology&Science, Department of Pharmacy, Pilani, Hindistan'da yapılmıştır.

3.2.1. Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları

Bileşiklerin *in vitro* antimikobakteriyel aktivite tayin çalışmaları, Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi (MABA) metodu kullanılarak yapılmıştır. Bu amaçla *M. tuberculosis* H37Rv suşu kullanılmıştır.

İnokulum, taze Lowerstein-Jensen (LJ) ortamında hazırlanmıştır. Test bileşiklerinin stok çözeltileri, 10 mM DMSO'da hazırlandıktan sonra Middlebrook 7H9 besiyeri kullanılarak dört kat daha seyreltilmiş, sonuç konsantrasyonu 100 μ M olacak şekilde elde edilmiştir. Her bir bileşik için, 100 μ L Middlebrook 7H9 besiyeri

kullanılarak 96 kuyucuklu mikropklarda seri seyreltme yapılmıştır. Deney, bütün bileşikler için iki tekrar halinde gerçekleştirilmiş ve sonuçlar standart bileşikler olan izoniyazit, rifampisin ve etambutol ile karşılaştırılmıştır. İnkübasyon sırasında buharlaşmayı önlemek için tüm çevre kuyucuklarına steril su ilave edilmiştir. Mikroplak, kaplanıp 37 °C'de 7 gün süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra, her bir kuyucuğa 30 µl alamar mavisini çözeltisi ilave edilmiş ve mikroplak, gece boyunca tekrar inkübe edilmiştir. Maviden pembeye renk değişimi, bakterilerin çoğalmasını gösterir. MİK, renkteki bu değişimi önleyen en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır (172).

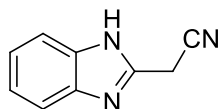
3.2.2. Besin Açlık Modeli Deneyi

OADC ile takviye edilmiş Middlebrook 7H9 ortamında üretilen *M. tuberculosis* H37Rv (0,8-1,0 O.D.) kültürü pellet haline getirilmiş ve iki kez Phosphate Buffered Saline (PBS) ile yıkanmıştır. Pellet, kapalı şişelerde PBS içerisinde yeniden süspand edilmiş ve 37 ° C'de 6 hafta süreyle inkübe edilmiştir. Bu kültürlerin alikotları daha sonra, standart ilaçlar izoniyazit, rifampisin, moksifloksasin, siprofloksasin ve bileşik **3b** 10 µg/mL konsantrasyonda 7 gün boyunca muamele edilmiştir. Persister hücrelerin sıklığı En Muhtemel Sayı Testi (MPN test) ile sayılmıştır (173,174).

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

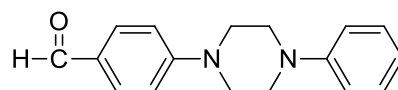
2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril (1)



46 mmol 1,2-fenilendiamin ve 92 mmol etil siyanoasetat 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1,831 g (% 25,36)

Erime derecesi 201 °C'dir. (Lit E.d.: 201 (175)).

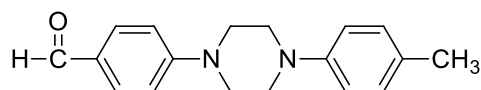
4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benzaldehit (2a)



20 mmol 1-fenilpiperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,36 g (% 63,16).

Erime derecesi 129 °C'dir. (Lit E.d.: 125-7 °C (176)).

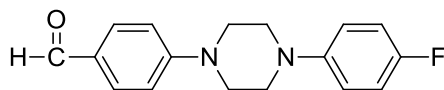
4-(4-(4-Metil)piperazin-1-il)benzaldehit (2b)



20 mmol 1-(4-metilfenil)piperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,73 g (% 66,67).

Erime derecesi 157 °C'dir (Lit E.d.: 145-7 (176)).

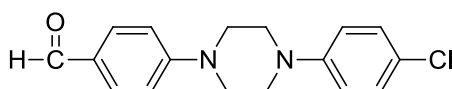
4-(4-(4-Florofenil)piperazin-1-il)benzaldehit (2c)



20 mmol 1-(4-florofenil)piperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,86 g (% 68,04).

Erime derecesi 115 °C'dir (Lit E.d.: 130-2 (176)).

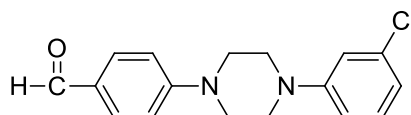
4-(4-(4-Klorofenil)piperazin-1-il)benzaldehit (2d)



20 mmol 1-(4-klorofenil)piperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,61 g (% 60,10).

Erime derecesi 154 °C'dir (Lit E.d.: 147-9 (176)).

4-(4-(3-Klorofenil)piperazin-1-il)benzaldehit (2e)

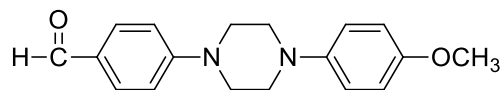


20 mmol 1-(3-klorofenil)piperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,78 g (% 76,09).

Erime derecesi 105 °C'dir.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 3,34-3,37 (4H; m; piperazin), 3,53-3,54-3,57 (4H; m; piperazin), 6,81-6,87 (2H; m; Ar-H_{4'',6''}), 6,91-6,97 (3H; m; Ar-H_{3',5'} ve Ar-H_{2''}), 7,18-7,26 (1H; d; Ar-H_{5''}), 7,77-7,79 (2H; d; Ar-H_{2'6'}), 9,80 (1H; s; -CHO) ppm'de pikler görülür.

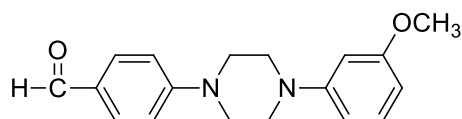
4-(4-(4-Metoksifenil)piperazin-1-il)benzaldehit (2f)



20 mmol 1-(4-metoksifenil)piperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2,90 g (% 48,99).

Erime derecesi 157 °C'dir (Lit E.d.: 146-7 °C (176)).

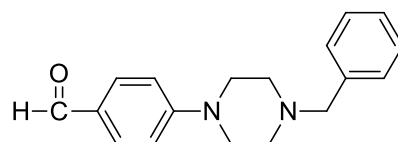
4-(4-(3-Metoksifenil)piperazin-1-il)benzaldehit (2g)



20 mmol 1-(3-metoksifenil)piperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,20 g (% 70,91).

Erime derecesi 98 °C'dir (Lit E.d.: 86 °C (177)).

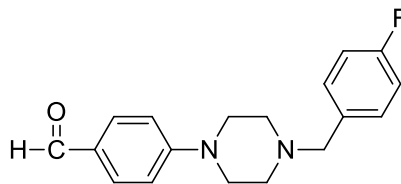
4-(4-Benzilpiperazin-1-il)benzaldehit (2h)



20 mmol 1-benzilpiperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,70 g (% 83,92).

Erime derecesi 91 °C'dir (Lit E.d.: 83-5 °C (176)).

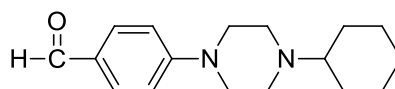
4-(4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)benzaldehit (2i)



20 mmol 1-(4-florobenzil)piperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,85 g (% 81,13).

Erime derecesi 90 °C'dir (Lit E.d.: 85 °C (177)).

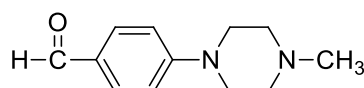
4-(4-Sikloheksilpiperazin-1-il)benzaldehit (2j)



20 mmol 1-sikloheksilpiperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,20 g (% 77,20).

Erime derecesi 87 °C'dir (Lit E.d.: 87 °C (177)).

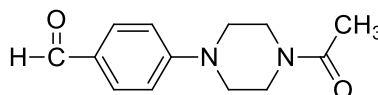
4-(4-Metilpiperazin-1-il)benzaldehit (2k)



20 mmol 1-metilpiperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,20 g (% 78,43).

Erime derecesi 61 °C'dir (Lit E.d.: 58-60 °C (178)).

4-(4-Asetilpiperazin-1-il)benzaldehit (2l)

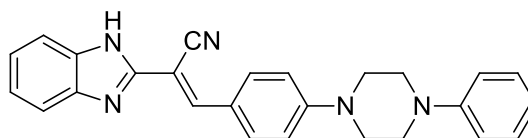


20 mmol 1-asetilpiperazin ve 20 mmol 4-florobenzaldehitten 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,30 g (% 71,12).

Erime derecesi 90 °C'dir. (Lit E.d.: 85 °C (177)).

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril

(Bileşik 3a)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,533 g (0,002 mol) 4-(4-fenilpiperazin-1-il)benzaldehitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,461 g (% 56,79).

Turuncu renkte bir bileşik olup erime derecesi 201 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3312 (N-H gerilim), 3060 (C-H gerilim, aromatik), 2833 (C-H gerilim alifatik), 2219 (C≡N gerilim), 1581, 1549, 1519, 1505, 1445 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1231, 1213, 1189, 1161 (C-N gerilim), 941, 814, 755, 739, 686, 639 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ 3,26-3,31 (4H; m; piperazin ve DMSO), 3,53-3,56 (4H; m; piperazin), 6,80 (1H; t; Ar-H _{4'} *J*= 7,2 Hz), 6,99 (2H; d; Ar-H _{2',6''} *J*= 8,0 Hz), 7,14-7,16 (2H; d; Ar-H _{3',5'} *J*= 8,8 Hz), 7,18-7,25, (4H; m; Ar-H _{3',5''} ve benzimidazol H _{5,6}), 7,49 (1H; d; benzimidazol H ₇; *J*= 7,2 Hz), 7,63 (1H; d; benzimidazol H ₄; *J*= 8,0 Hz), 7,92 (2H; d; Ar-H _{2',6'} *J*= 8,8 Hz), 8,15 (1H; s; CH); 12,83 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ 46,82, 48,40 (piperazin karbonları), 96,06 (akrilonitril C₂), 111,72, 114,50, 116,08, 117,87, 119,21, 119,65,

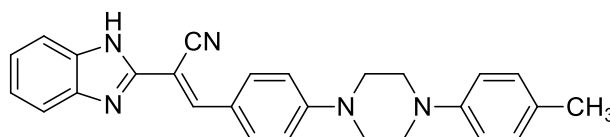
122,34, 122,44, 123,47, 129,46, 132,20, 135,27, 143,96, 145,66, 149,01, 151,18, (aromatik karbonlar ve akrilonitril C₁), 153,09 (akrilonitril C₃) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 428,25 [M+Na]⁺ (% 100), 406,28 [M+H]⁺'de pikler görülür.

Analiz: C₂₆H₂₃N₅ için, M.A. 405,2

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	77,01	5,72	17,27
Bulunan:	76,66	6,01	16,93

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3b)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,560 g (0,002 mol) 4-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,668 g (% 79,71).

Açık kahverengi bir bileşik olup erime derecesi 192 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3251 (N-H gerilim), 2835 (C-H gerilim, alifatik), 2230 (C≡N gerilim), 1608, 1580, 1516 1446 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1231, 1190, 1158 (C-N gerilim), 941, 805, 743, 730, 660 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H -NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2,19 (3H; s; CH₃), 3,18-3,20 (4H; m; piperazin), 3,51-3,53 (4H; m; piperazin), 6,87 (2H; d; Ar-H 2'',6''; J= 8,8 Hz), 7,03 (2H; d; Ar-H 3''-5''; J= 8,4 Hz); 7,13 (2H; d; Ar-H 3',5'; J= 8,8 Hz), 7,18-7,22 (2H; m;

benzimidazol H_{5,6}), 7,56 (2H; yayvan s; benzimidazol H_{4,7}); 7,91 (2H; d; Ar-H_{2',6'}, J= 8,8 Hz), 8,15 (1H; s; CH), 12,81 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

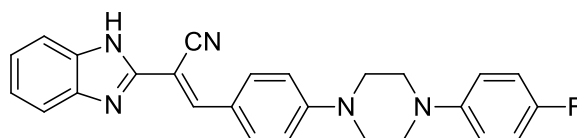
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 19,96 (CH₃), 46,37, 48,44 (piperazin karbonları), 95,61 (akrilonitril C₂), 113,97, 115,88, 117,29, 121,85, 122,41, 128,02, 129,35, 131,64, 145,12, 148,48, 148,59 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C₁), 152,58 (akrilonitril C₃) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 442,25 [M+Na]⁺, 420,29 [M+H]⁺ (% 100)'da pikler görülür.

Analiz: C₂₇H₂₅N₅ için, M.A. 419,5

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	77,30	6,01	16,69
Bulunan:	77,59	6,36	16,85

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3c)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,568 g (0,002 mol) 4-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,721 g (% 85,02).

Açık kahverengi bir bileşik olup erime derecesi 280 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3269 (N-H gerilim), 2838 (C-H gerilim, alifatik), 2231 (C≡N gerilim), 1609, 1583, 1504, 1447, 1434 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1230, 1198, 1160 (C-N gerilim), 941, 811, 746, 711 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 3,22-3,24 (4H; m; piperazin ve DMSO- H_2O), 3,52-3,55 (4H; m; piperazin), 6,98-7,08 (4H; m; Ar-H $2'', 3'', 5'', 6''$), 7,14 (2H; d; Ar-H $3',5'$ $J= 8,8$ Hz), 7,19-7,20 (2H; m; benzimidazol H $5,6$), 7,56 (2H; yayvan s; benzimidazol H $4,7$), 7,91 (2H; d; Ar-H $2',6'$ $J= 9,2$ Hz), 8,14 (1H; s; CH), 12,77 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

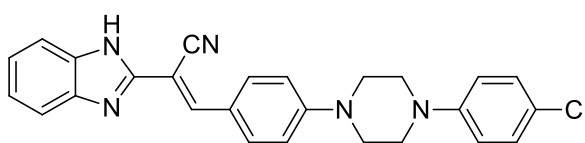
^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 46,34, 48,66 (piperazin karbonları), 95,62 (akrilonitril C_2), 113,97, 115,10, 115,32, 117,32, 117,39, 121,85, 131,59, 145,09, 148,41 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C_1) 152,49 (akrilonitril C_3) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 446,23 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (% 100), 424,26 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_5$ için, M.A. 423,48

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	73,74	5,24	16,54
Bulunan:	73,94	5,21	16,46

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3d)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,600 g (0,002 mol) 4-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,720 g (% 81,87).

Turuncu renkte bir bileşik olup erime derecesi 250-2 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3373 (N-H gerilim), 3068 (C-H gerilim, aromatik) 2834 (C-H gerilim, alifatik), 2214 (C≡N gerilim), 1609, 1578, 1519, 1494 (C=C, C=N gerilim), 1224, 1185, 1157 (C-N gerilim), 947 (C-Cl gerilim), 808, 745 (C-H bükülme) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 3,19-3,31 (4H; m; piperazin ve DMSO- H_2O), 3,41-3,55 (4H; m; piperazin), 6,89-7,25 (6H; m; Ar-H 2'',3'',5'',6'',3',5'), 7,49 (2H; yayvan s; benzimidazol H 5,6), 7,61 (2H; yayvan s; benzimidazol H 4,7), 7,91 (2H; d; Ar-H 2',6' $J = 9,2$ Hz), 8,15 (1H; s; CH), 12,82 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

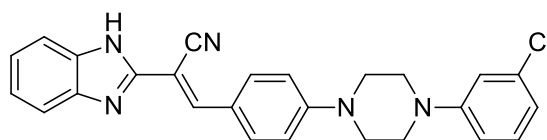
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 46,11, 47,57 (piperazin karbonları), 96,85 (akrilonitril, C_2), 113,45, 113,95, 116,89, 122,15, 122,55, 128,50, 131,63, 132,40, 144,80, 149,09, 149,41 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C_1), 152,22 (akrilonitril, C_3) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 464,18 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 462,18 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (% 100), 442,22 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 440,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_5$ için, M.A. 439,2

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	70,98	5,04	15,92
Bulunan:	70,81	5,27	15,57

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(3-klorofenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3e)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,600 g (0,002 mol) 4-(4-(3-klorofenil)piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2'de verilen genel

yönteme göre sentez edilip, etil asetatın kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,661 g (% 75,11).

Turuncu renkte bir bileşik olup erime derecesi 280-1 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatın sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3231 (N-H gerilim), 2844 (C-H gerilim, alifatik) 2227 (C≡N gerilim), 1602, 1574, 1530, 1485, 1433 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1233, 1191 (C-N gerilim), 951, 807, 769, 751, 659 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H -NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 3,30-3,33 (4H; m; piperazin DMSO-H₂O), 3,51-3,53 (4H; m; piperazin), 6,78-6,80 (1H; dd; Ar-H 6" J₁= 8,0, J₂= 1,6 Hz), 6,91-6,93 (1H; dd; Ar-H 4" J₁=8,8, J₂=2,0 Hz), 6,97-6,98 (1H; m; Ar-H 2"), 7,12 (2H; d; Ar-H 3',5' J= 9,2 Hz), 7,19-7,23 (3H; m; Ar-H 5" ve benzimidazol H 5,6), 7,56 (2H; yayvan s; benzimidazol H 4,7), 7,91 (2H; d; Ar-H 2',6' J= 9,2 Hz), 8,15 (1H; s; CH), 12,80 (1H, yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

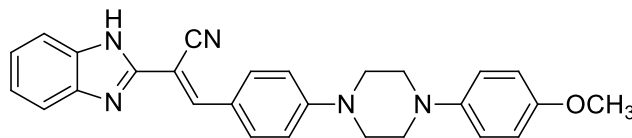
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 46,09, 47,19 (piperazin karbonları), 95,62 (akrilonitril C₂), 113,71, 113,97, 114,66, 117,38, 118,28, 121,90, 122,52, 130,46, 131,73, 131,85, 145,17, 148,54, 151,86 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C₁), 152,48 (akrilonitril C₃) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 464,19 [M+Na+2]⁺, 462,19 [M+Na]⁺, 442,22 [M+H+2]⁺, 440,22 [M+H]⁺ (% 100)'de pikler görülür.

Analiz: C₂₆H₂₂ClN₅ için, M.A. 439,2

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	70,98	5,04	15,92
Bulunan:	70,68	5,15	15,85

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3f)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,592 g (0,002 mol) 4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yönteme göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,624 g (% 71,68).

Açık kahverengi bir bileşik olup erime derecesi 253-5 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. *n*-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3283 (N-H gerilim), 2827 (C-H gerilim, alifatik), 2220 (C≡N gerilim), 1608, 1583, 1510, 1445 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1242, 1227, 1191, 1161 (C-O ve C-N gerilim), 944, 816, 747, 731, 645 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikleri görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ 3,12-3,14 (4H; m; piperazin), 3,50-3,53 (4H; m; piperazin), 3,67 (3H; s; OCH₃), 6,83 (2H; d; Ar 2',6' *J* = 8,8 Hz), 6,93 (2H; d; Ar 3',5' *J* = 9,2 Hz), 7,12 (2H; d, Ar-H 3',5' *J* = 9,2 Hz); 7,20 (2H; yayvan s; benzimidazol H 5,6), 7,53-7,59 (2H; yayvan s; benzimidazol H 4,7), 7,91 (2H; d, Ar-H 2',6' *J* = 9,2 Hz), 8,15 (1H; s; CH), 12,79 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

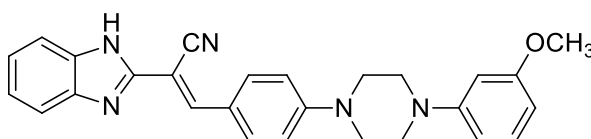
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ 46,47, 49,39 (piperazin karbonları), 55,11 (OCH₃), 95,57 (akrilonitril C₂), 113,96, 114,27, 117,26, 117,67, 121,81, 145,01, 145,09, 148,44, 152,57 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C₁), 153,18 (akrilonitril C₃) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 458,24 [M+Na]⁺ (% 100), 436,27 [M+H]⁺'de pikler görülür.

Analiz: C₂₇H₂₅N₅O için, M.A. 435,52

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	74,46	5,79	16,08
Bulunan:	74,31	6,14	15,87

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(3-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3g)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,592 g (0,002 mol) 4-(4-(3-metoksifenil)piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2’de verilen genel yönteme göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,699 g (% 80,19).

Açık sarı renkte bir bileşik olup erime derecesi 255-6  C’dir. THF, DMF’te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda  z nmez.

IR spektrumunda (ATR); 3353 (N-H gerilim), 2830 (C-H gerilim, alifatik), 2212 (C≡N gerilim), 1607, 1578, 1516, 1498, 1446 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1233, 1207, 1192, 1172 (C-O ve C-N gerilim), 959, 947, 830, 816, 755, 739, 728, 682, 650 (C-H bükülme) cm⁻¹’de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 3,28-3,31 (4H; m; piperazin), 3,54-3,56 (4H; m; piperazin), 3,74 (3H; s; OCH₃), 6,40-6,42 (1H; dd; Ar-H ⁴’ J₁= 8,0, J₂= 2,4 Hz), 6,52-6,53 (1H; t; Ar-H ²’; J= 2,4 Hz), 6,57-6,60 (1H; dd; Ar-H ⁶’ J₁= 8,4, J₂= 2,0 Hz), 7,12-7,17 (3H; m; Ar-H ⁵’ ve Ar-H ^{3’,5’}), 7,20-7,25 (2H; m; benzimidazol H ^{5,6}), 7,58 (2H; yayvan s; benzimidazol H ^{4,7}), 7,94 (2H; d; Ar-H ^{2’,6’} J= 8,8 Hz), 8,17 (1H; s; CH), 12,80 (1H; yayvan s; NH) ppm’de pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 46,29, 47,85 (piperazin karbonları), 54,89 (OCH₃), 95,58 (akrilonitril C₂), 101,67, 104,52, 108,16, 113,96,

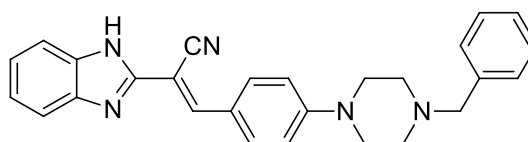
117,40, 121,87, 122,45, 129,69, 131,73, 145,18, 148,55, 152,05, 152,58 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C₁) 160,23 (akrilonitril C₃) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 458,24 [M+Na]⁺ (% 100), 436,28 [M+H]⁺ de pikler görülür.

Analiz: C₂₇H₂₅N₅O için, M.A. 435,52

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	74,46	5,79	16,08
Bulunan:	74,33	6,01	15,80

**2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-benzilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril
(Bileşik 3h)**



0,314 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,560 g (0,002 mol) 4-(4-benzilpiperazin-1-il)benzaldehitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,686 g (% 81,75).

Turuncu renkte bir bileşik olup erime derecesi 258-9 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3236 (N-H gerilim), 3019 (C-H gerilim, aromatik), 2937, 2835 (C-H gerilim, alifatik), 2229 (C≡N gerilim), 1608, 1583, 1525, 1434, (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1256, 1205, 1128 (C-N gerilim), 922, 808, 768, 744, 698, 661 (C-H bükülme) cm⁻¹ de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2,50-2,51 (4H; m; piperazin ve DMSO), 3,38-3,41 (4H; m; piperazin), 3,53 (2H; s; CH₂), 7,08 (2H; d; Ar-H _{3',5'} J= 9,2 Hz), 7,20-7,22 (2H; m; benzimidazol H _{5,6}), 7,25-7,35 (5H; m; Ar-H _{2'',3'',4'',5'',6''}), 7,57

(2H; yayvan s; benzimidazol H_{4,7}), 7,90 (2H; d; Ar-H_{2',6'}; J= 8,8 Hz), 8,15 (1H; s; CH), 12,83 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

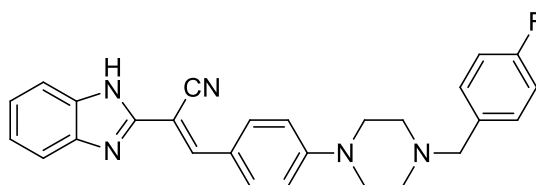
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 46,43, 52,17 (piperazin karbonları), 61,91 (-CH₂-), 95,40 (akrilonitril C₂), 113,87, 117,40, 121,65, 127,01, 128,20, 128,91, 131,70, 137,88, 145,17, 148,57 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C₁), 152,76 (akrilonitril C₃) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 442,26 [M+Na]⁺, 420,30 [M+H]⁺ (% 100)'da pikler görülür.

Analiz: C₂₇H₂₅N₅ için, M.A. 419,52

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	77,30	6,01	16,69
Bulunan:	77,07	6,23	16,58

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3i)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,597 g (0,002 mol) 4-(4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,380 g (% 43,43).

Turuncu renkte bir bileşik olup erime derecesi 283-4 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3250 (N-H gerilim), 2935, 2841 (C-H gerilim, alifatik), 2230 (C≡N gerilim), 1607, 1583, 1525, 1506, 1434 (C=N ve C=C gerilim, N-H

bükülme), 1257, 1203, 1152, 1127 (C-N gerilim), 921, 855, 838, 807, 767, 731, 662 (C-H bükülme) cm^{-1} 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2,49-2,51 (4H; m; piperazin ve DMSO), 3,36-3,40 (4H; m; piperazin ve DMSO- H_2O), 3,51 (2H; s; CH_2), 7,08 (2H; d; Ar-H $_{3',5'}$ $J=9,2$ Hz), 7,13-7,19 (2H; m; Ar-H $_{3'',5''}$), 7,19-7,24 (2H; m; benzimidazol H $_{5,6}$), 7,35-7,39 (2H; m; Ar-H $_{2'',6''}$), 7,58 (2H; yayvan s; benzimidazol H $_{4,7}$), 7,90 (2H; d; Ar-H $_{2',6'}$ $J=8,8$ Hz), 8,15 (1H; s; CH), 12,81 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

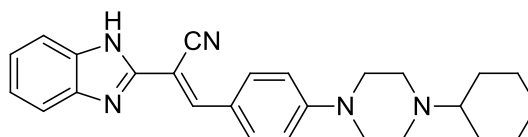
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 46,42, 52,05 (piperazin karbonları), 60,94 ($-\text{CH}_2-$), 95,42 (akrilonitril C_2), 113,87, 114,81, 115,01, 117,40, 121,67, 130,68, 130,77, 131,69, 134,02, 134,04, 145,16, 148,56, 160,08, 162,49 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C_1), 152,73 (akrilonitril C_3) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 460,24 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (% 100), 438,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_5$ için, M.A. 437,51

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	74,12	5,53	16,01
Bulunan:	74,17	5,82	15,93

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sikloheksilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3j)



0,314 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,545 g (0,002 mol) 4-(4-sikloheksilpiperazin-1-il)benzaldehyden hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,242 g (% 29,44).

Açık sarı renkte bir bileşik olup erime derecesi 262-3 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatta sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3284 (N-H gerilim), 3053 (C-H gerilim, aromatik), 2926, 2851 (C-H gerilim, alifatik), 2230 (C≡N gerilim), 1608, 1581, 1524, 1508, 1448, 1434 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1252, 1230, 1197, (C-N gerilim) 924, 813, 764, 745, 727, 636 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1,03-1,19 (5H; m; sikloheksil), 1,52-1,55 (1H; m; sikloheksil), 1,69-1,75 (4H; m; sikloheksil), 2,22 (1H; m; -N-CH-), 2,56-2,58 (4H; m; piperazin), 3,03-3,32 (4H; m; piperazin), 7,03 (2H; d; Ar-H _{3',5'} J= 9,2 Hz), 7,16-7,21 (2H; m; benzimidazol H _{5,6}), 7,55 (2H; yayvan s; benzimidazol H _{4,7}), 7,87 (2H; d; Ar-H _{2',6'} J= 9,2 Hz), 8,11 (1H; s; CH), 12,75 (1H, yayvan s, NH) ppm'de pikler görülür.

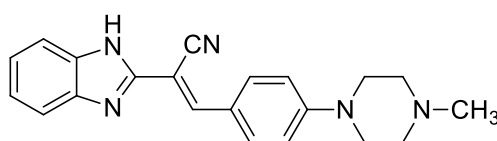
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 25,13, 25,78, 28,27 (sikloheksil karbonları), 46,89, 48,13 (piperazin karbonları), 62,41 (sikloheksil CH), 95,24 (akrilonitril C₂), 113,64, 117,31, 121,49, 122,33, 131,61, 145,11, 148,49 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C₁), 152,75 (akrilonitril C₃) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 434,30 [M+Na]⁺, 412,34 [M+H]⁺ (% 100)'de pikler görülür.

Analiz: C₂₆H₂₉N₅ için, M.A. 411,2

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	75,88	7,10	17,02
Bulunan:	76,00	7,24	17,04

**2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril
(Bileşik 3k)**



0,314 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,409 g (0,002 mol) 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,397 g (% 57,84).

Açık turuncu renkte bir bileşik olup erime derecesi 251 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. *n*-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3271 (N-H gerilim), 3056 (C-H gerilim, aromatik), 2885, 2849 (C-H gerilim, alifatik), 2220 (C≡N gerilim), 1607, 1579, 1523, 1434 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1253, 1235, 1193, 1145 (C-N gerilim), 921, 810, 765, 751, 741, 630 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H -NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ 2,20 (3H; s; CH₃), 2,39-2,42 (4H; m; piperazin); 3,35-3,37 (4H; m; piperazin), 7,07 (2H; d; Ar-H _{3',5'} *J*= 9,2Hz), 7,17-7,21 (2H; m; benzimidazol H_{5,6}), 7,55 (2H; yayvan s; benzimidazol H _{4,7}), 7,88 (2H; d; Ar-H _{2',6'} *J*= 8,8 Hz), 8,13 (1H; s; CH), 12,81 (1H, yayvan s, NH) ppm'de pikler görülür.

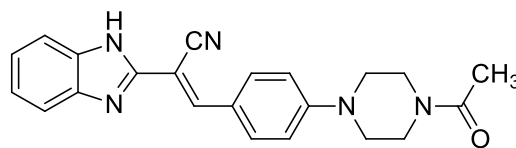
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ 45,66 (CH₃), 46,30, 54,20 (piperazin karbonları), 95,38 (akrilonitril C₂), 113,85, 117,40, 121,62, 122,45, 131,69, 145,17, 148,56 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C₁), 152,75 (akrilonitril C₃) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 366,29 [M+Na]⁺, 344,33 [M+H]⁺ (% 100)'de pikler görülür.

Analiz: C₂₁H₂₁N₅ için, M.A. 343,62

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	73,44	6,16	20,39
Bulunan:	73,46	6,67	20,28

**3-(4-(4-Asetilpiperazin-1-il)fenil)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)akrilonitril
(Bileşik 3I)**



0,314 g (0,002 mol) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetonitril ve 0,465 g (0,002 mol) 4-(4-asetilpiperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,493 g (% 66,35).

Açık sarı renkte bir bileşik olup erime derecesi 267-8 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, etil asetatla sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3183 (N-H gerilim), 2859 (C-H gerilim, alifatik), 2211 (C≡N gerilim), 1624, 1608, 1582, 1525, 1428 (C=O, C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1231, 1193, 1162 (C-N gerilim) 908, 814, 751, 680 (C-H bükülme) cm^{-1} 'de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2,03 (3H; s; CH_3), 3,36-3,45 (4H; m; piperazin), 3,56-3,58 (4H; m; piperazin), 7,07 (2H; d; Ar-H $_{3',5'}$ $J=9,2$ Hz), 7,17-7,21 (2H; m; benzimidazol H $_{5,6}$), 7,55 (2H; yayvan s; benzimidazol H $_{4,7}$), 7,90 (2H; d; Ar-H $_{2',6'}$ $J=9,2$ Hz), 8,13 (1H; s; CH), 12,79 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

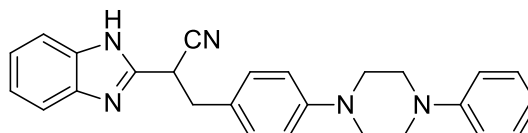
^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 21,14 (CH_3), 44,90, 46,09, 46,38 (piperazin karbonları), 95,62 (akrilonitril C_2), 113,91, 117,32, 121,84, 122,45, 128,98, 131,67, 145,13, 148,48 (aromatik karbonlar ve akrilonitril C_1), 152,37 (akrilonitril C_3) 168,40 (C=O) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 394,26 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (% 100), 372,29 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 'da pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ için, M.A. 371,2

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	71,14	5,70	18,85
Bulunan:	71,53	5,82	18,75

**2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)propannitril
(Bileşik 4a)**



0,811 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3a) ve 0,151 g (0,004 mol) sodyum borhidrür (NaBH₄)'den hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolde kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,321 g (% 39,21).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 172 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, absolü etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3100-2750 (N-H ve C-H gerilim), 2254 (C≡N gerilim), 1598, 1516, 1493, 1431 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1273, 1229, 1154 (C-N gerilim), 945, 803, 763, 740, 693 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 3,18-3,38 (10H; m; H₃, piperazin ve DMSO-H₂O), 4,80 (1H; t; H₂), 6,78 (1H; t; Ar-H_{4'}), 6,89-6,97 (4H; m; Ar-H_{3',5'} ve Ar-H_{2'',6''}), 7,12-7,23 (6H; m; Ar-H_{2',6'}, Ar-H_{3'',5''} ve benzimidazol H_{5,6}), 7,50 (1H, d; benzimidazol H₇ J= 7,6 Hz), 7,60 (1H; d; benzimidazol H₄ J= 7,6 Hz), 12,70 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

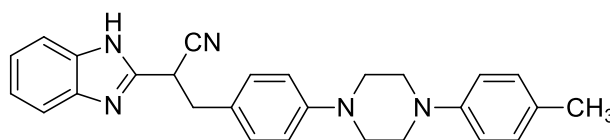
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 33,71 (propannitril C₂), 36,39 (propannitril C₃), 48,10, 48,28 (piperazin karbonları), 111,40, 115,40, 115,56, 118,61, 118,77, 119,03, 121,52, 122,54, 126,71, 128,87, 129,58, 134,31, 142,54, 148,14, 149,85, 150,82 (aromatik karbonlar ve propannitril C₁) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 430,32 [M+Na]⁺ (% 100), 408,36 [M+H]⁺’da pikler görülür.

Analiz: C₂₆H₂₅N₅ için, M.A. 407,51

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	76,63	6,18	17,19
Bulunan:	76,82	6,59	17,00

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)fenil)propannitril (Bileşik 4b)



0,839 g (0,002 mol) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3b) ve 0,151 g (0,004 mol) sodyum borhidrür (NaBH₄)’den hareketle 3.1.2’de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,283 g (% 33,57).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 238-9 °C’dir. THF, DMF’te soğukta, absolü etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3150-2740 (N-H ve C-H gerilim), 2254 (C≡N gerilim), 1613, 1512, 1430 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1271, 1230, 1153 (C-N gerilim), 946, 805, 767, 740 (C-H bükülme) cm⁻¹’de pikler görülür.

¹H -NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2,20 (3H; s; CH₃), 3,18-3,40 (10H; m; piperazin ve H₃), 4,80-4,83 (1H; t; H₂), 6,87-6,93 (4H; m; Ar-H 2’,6’’ ve Ar-H 3’,5’’), 7,04 (2H; d; Ar-H 3’,5’’ J= 8,8 Hz), 7,15 (2H; d; Ar-H 2’,6’’ J= 8,4 Hz) 7,19-7,22 (2H; m; benzimidazol H_{5,6}), 7,56-7,59 (2H; m; benzimidazol H_{4,7}) ppm’de pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 19,70 (CH₃), 33,48 (propannitril C₂), 36,15 (propannitril C₃), 47,86, 48,49 (piperazin karbonları), 115,13,

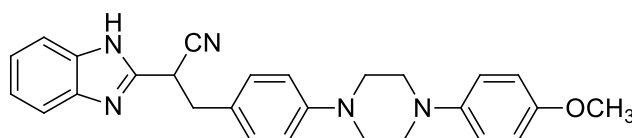
115,59, 118,37, 121,75, 126,44, 127,62, 129,05, 129,31, 147,93, 148,51, 149,61 (aromatik karbonlar ve propannitril C₁) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 444,27 [M+Na]⁺ (% 100), 422,30 [M+H]⁺'da pikler görülür.

Analiz: C₂₇H₂₇N₅ için, M.A. 421,54

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	76,93	6,46	16,61
Bulunan:	76,75	6,74	16,40

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)propannitril (Bileşik 4f)



0,871 g (0,002 mol) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (bileşik 3g) ve 0,151 g (0,002 mol) sodyum borhidrür (NaBH₄)'den hareketle 3.1.2'de verilen genel yöntemle göre sentez edilip, absolü etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,526 g (% 60,07).

Beyaz renkte bir bileşik olup erime derecesi 219-20 °C'dir. THF, DMF'te soğukta, absolü etanolde sıcakta çözünür. n-Hekzan ve suda çözünmez.

IR spektrumunda (ATR); 3100-2780 (N-H ve C-H gerilim), 2253 (C≡N gerilim), 1613, 1510, 1431 (C=N ve C=C gerilim, N-H bükülme), 1270, 1229, 1186, 1153 (C-O ve C-N gerilim), 946, 824, 803, 767, 743 (C-H bükülme) cm⁻¹'de pikler görülür.

¹H -NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 3,09-3,12 (4H; m; piperazin), 3,21-3,38 (6H; m; piperazin, H₃ ve DMSO-H₂O), 3,67 (3H; s; OCH₃), 4,76-4,80 (1H; m; H₂), 6,80-6,84 (2H; d; Ar-H _{2''},_{6''} J= 8,8 Hz), 6,89-6,93 (4H; m; Ar-H _{3',5'} ve Ar-H _{3'',5''}),

7,13 (2H; d; Ar-H _{2',6'} $J=8,4$ Hz), 7,16-7,21 (2H; m; benzimidazol H _{5,6}), 7,54-7,56 (2H; m; benzimidazol H _{4,7}), 12,63 (1H; yayvan s; NH) ppm'de pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 33,71 (propannitril C₂), 36,45 (propannitril C₃), 48,24, 49,71 (piperazin karbonları), 55,14 (OCH₃), 114,25, 115,38, 117,60, 118,59, 122,02, 126,67, 129,57, 145,23, 148,15, 149,91, 153,09 (aromatik karbonlar ve propannitril C₁) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z); 460,25 [M+Na]⁺ (% 100), 438,29 [M+H]⁺ da pikler görülür.

Analiz: C₂₇H₂₇N₅O için, M.A. 437,54

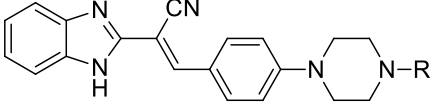

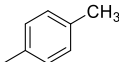



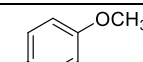
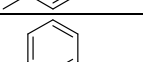

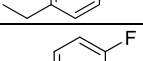

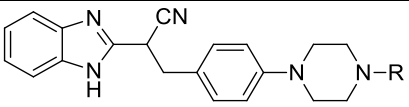

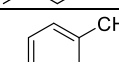
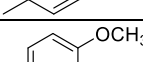
	% C	% H	% N
Hesaplanan:	74,12	6,22	16,01
Bulunan:	73,85	6,45	15,76

4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

4.2.1. *M. Tuberculosis* Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi

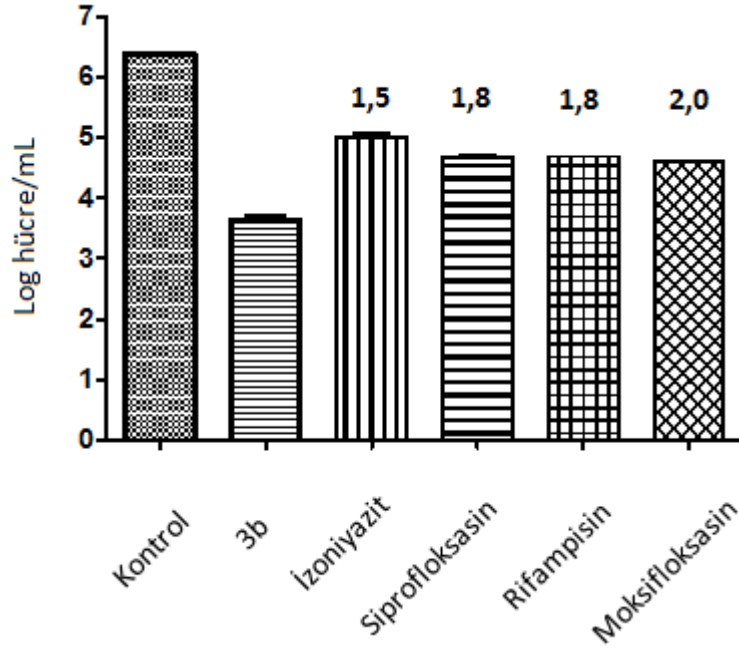
2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril ve 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril türevi bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı aktiviteleri, agar dilüsyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Antimikobakteriyel aktivite çalışmalarında referans bileşik olarak, izoniyazit, rifampisin ve etambutol kullanılmıştır. Bileşiklerin MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri, $\mu\text{g/mL}$ cinsinden **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktivite sonuçları

 3a-l		
Bileşikler	R	MİK (µg/mL)
3a		6,25
3b		0,78
3c		>25
3d		>25
3e		>25
3f		6,25
3g		>25
3h		>25
3i		25
3j		>25
3k	-CH ₃	>25
3l	-COCH ₃	12,5
 4a, 4b, 4f		
4a		>25
4b		>25
4f		>25
İzoniazit		0,05
Rifampisin		0,1
Etambutol		1,56

4.2.2. Besin Açlık Modeli Deneyi

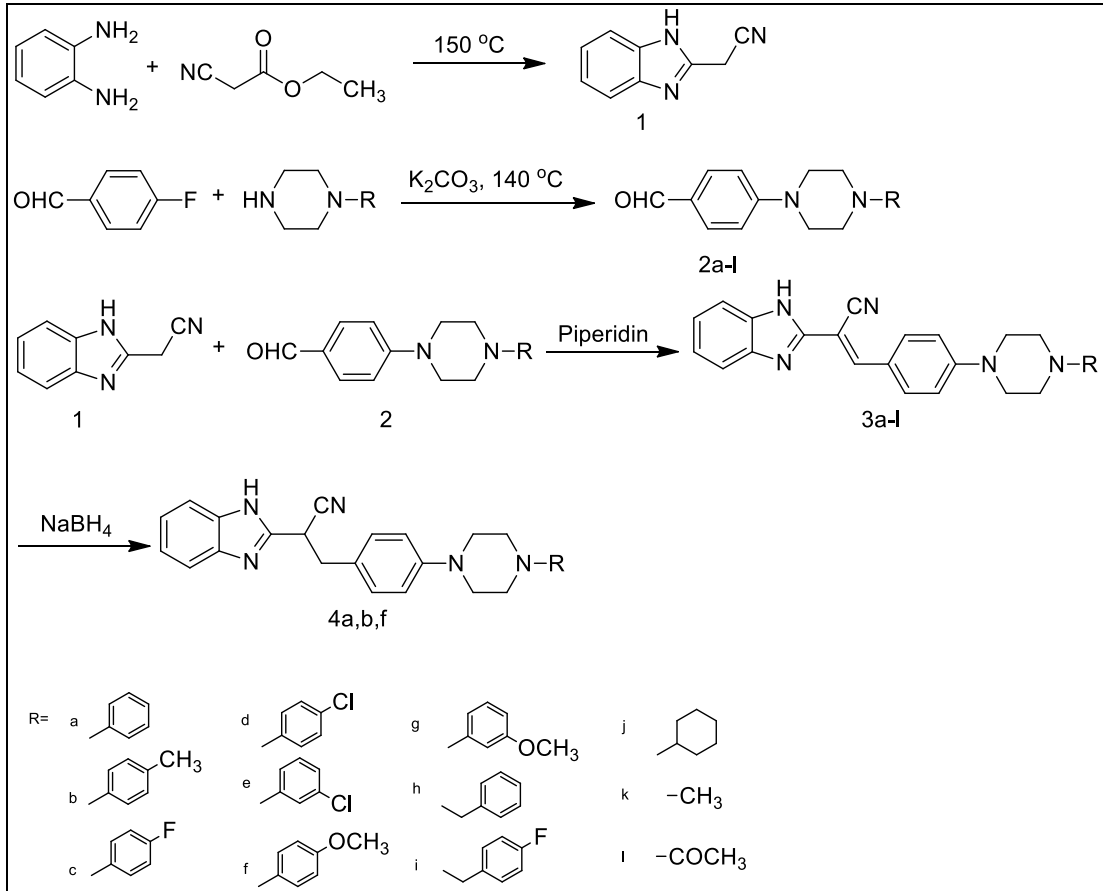
Serinin en aktif bileşiği olan **3b**, latent dönemindeki *M. tuberculosis*'e karşı etkisi besin açlık modeli testi kullanılarak incelenmiştir. Referans bileşik olarak izoniyazit, siprofloksasin, rifampisin ve moksifloksasin kullanılmıştır (179). Sonuçlar, logaritmik olarak **Şekil 4.1**'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Bileşik **3b**'nin besin açlık modelinde *M. tuberculosis*'e karşı biyolojik aktivitesi. MPN (En Muhtemel Sayı) testi kullanılarak yapılan bakteri sayımı tahmini (Ortalama \pm S.D., n=3). Bileşik **3b**, *M. tuberculosis*'in popülasyonunu kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaltmıştır. ($p < 0.0001$, GraphPad Prism yazılımı kullanılarak iki yönlü ANOVA yapılmıştır.)

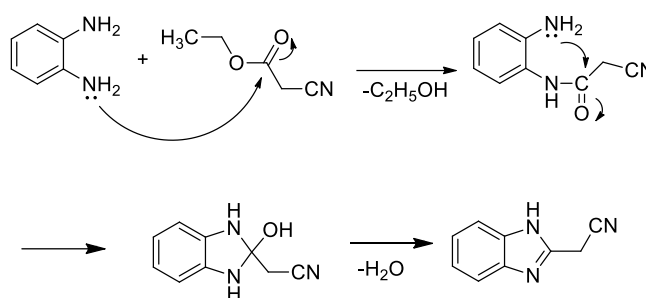
5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, biri literatürde kayıtlı olmak üzere 12 adet 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (**Bileşik 3a-l**) türevi ve 3 adet 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril (**Bileşik 4a, b ve f**) türevi bileşiğin sentezleri yapılmış, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi ile molekül yapıları doğrulanmıştır. Bileşik **3k**'nin literatürde kayıtlı olmasına karşın (180), erime derecesi verilmediği için monografi eklenmiştir. Yapıları kanıtlanan bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı antimikobakteriyel aktiviteleri MABA (Mikroplak Alamar Mavisi Deneyi) yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Serinin en aktif bileşiği olan **3b**'nin latent dönemindeki *M. tuberculosis*'e karşı etkisi, besin açlık modeli testi kullanılarak incelenmiştir. Bileşiklerin eldesi için genel sentez yöntemleri aşağıda verilmiştir (**Şekil 5.1**).



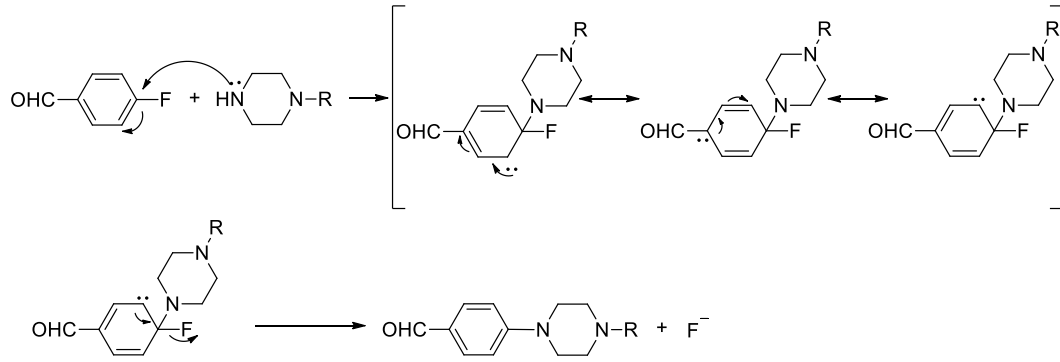
Şekil 5.1. Bileşiklerin genel sentez yöntemleri

Bileşiklerin sentezinde hareket maddesi olarak kullanılan ve literatürde kayıtlı olan 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril (**1**), *o*-fenilendiamin ve etil siyanoasetatın yüksek sıcaklıkta reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (73,89,181,182). 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril sentezi için, *o*-fenilendiamin üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronlar, etil siyanoasetatın karbonil karbonuna nükleofilik atak yapmakta ve takiben 1 mol etanol çıkışı gerçekleşmektedir. Oluşan amit yapısındaki ara üründe tekrar bir nükleofilik atak gerçekleştiği ve takiben su çıkışı ile halkanın kapandığı düşünülmektedir (**Şekil 5.2**).



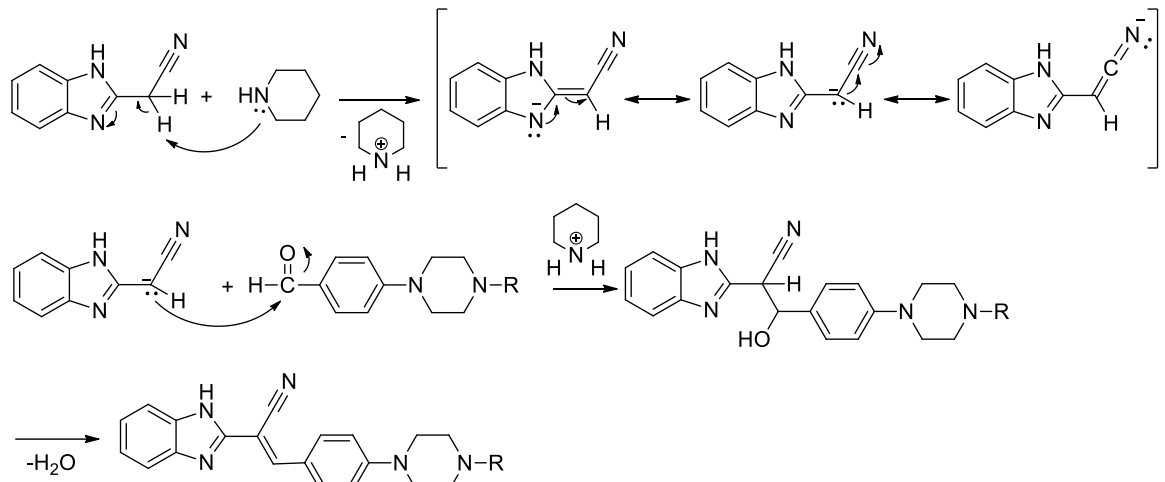
Şekil 5.2. 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitrilin (**1**) sentez mekanizması

Başlangıç maddelerinden 4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)benzaldehit (**2a-l**) türevleri literatürde kayıtlı olup (**2e** hariç), erime dereceleri tayin edilmiştir. Bulunan değerlerin, literatür bilgileri ile uyumlu oldukları belirlenmiştir. Söz konusu aldehitlerin, aromatik nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edildiği düşünülmektedir. Reaksiyonda ilk olarak, piperazine ait azot atomu üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronlar, florun bağlı karbon atomuna nükleofilik atak yapmaktadır. Daha sonra, flor iyonunun molekülden ayrılması ile 4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)benzaldehit türevleri oluşmaktadır (**Şekil 5.3**) (183,184).



Şekil 5.3. 4-(4-Süstitüepiperazin-1-il)benzaldehit (**2a-I**) türevlerinin sentez mekanizması

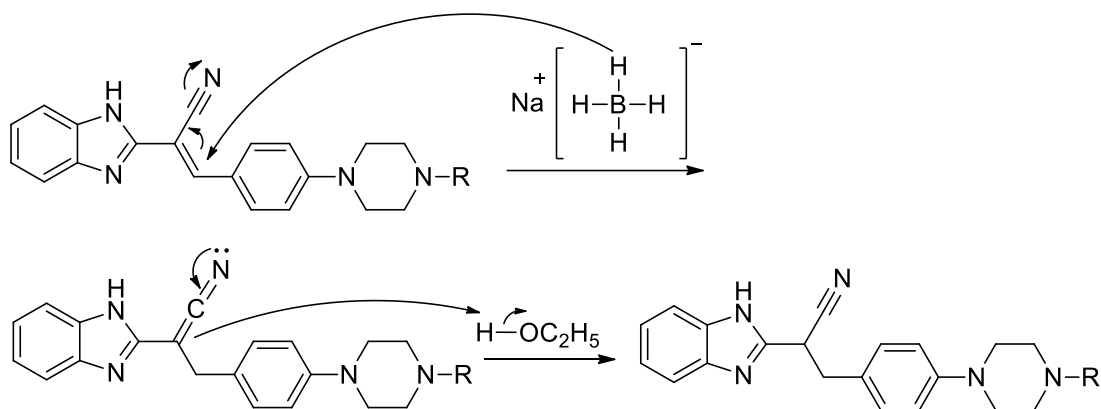
Sentez çalışmalarının bir sonraki aşamasında, 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)asetonitril (**1**) ile 4-(4-süstitüepiperazin-1-il)benzaldehit (**2a-I**) türevleri piperidin katalizörlüğünde reaksiyona sokularak akrilonitril yapısına sahip bileşiklerin (**3a-I**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Ortamdaki baz, nitrilin α karbon atomundan bir protonu uzaklaştırır. Oluşan anyon, nükleofil olarak davranır ve 4-(4-süstitüepiperazin-1-il)benzaldehit türevi bileşiklerin karbonil karbonuna atak yapar. Oluşan ara üründen 1 mol su çıkması sonucunda akrilonitril türevleri elde edilir (**Şekil 5.4**) (185,186).



Şekil 5.4. 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-süstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (**Bileşik 3a-I**) türevlerinin sentez mekanizması

Sentez çalışmalarının son aşamasında, **3a**, **b** ve **f** bileşikleri sodyum borhidrür katalizörlüğünde redükte edilmiştir. Nitril gibi elektron çekici grubun bağlı olduğu çifte bağlar, sodyum borhidrür tarafından redüklenebilmektedir (66,186,187). Bu

reaksiyon, sodyum borhidrürün çifte bağa bir hidrür iyonu aktarması ile gerçekleşir (Şekil 5.5).



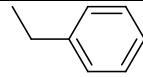
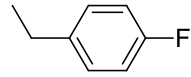
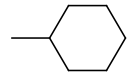
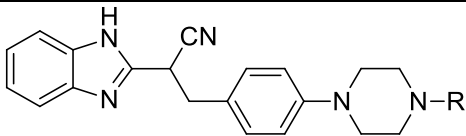
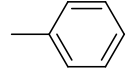
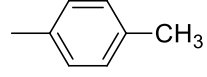
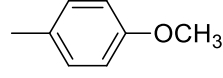
Şekil 5.5. 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril (**Bileşik 4a, b ve f**) türevlerinin sentez mekanizması

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri **Tablo 5.1**'de verilmiştir.

Tablo 5. 1. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri

Bileşik	R	E.D. (°C)	(%) Verim
3a		201	56,79
3b		192	79,71
3c		280	85,02
3d		250-2	81,87
3e		280-1	75,11
3f		253-5	71,68
3g		255-6	80,19

Tablo 5. 1. (devam) Sentezlenen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri

3h		258-9	81,75
3i		283-4	43,43
3j		262-3	29,44
3k	—CH ₃	251	57,84
3l	—COCH ₃	267-8	66,35
			
Bileşik	R	E.D. (°C)	(%) Verim
4a		172	39,21
4b		238-9	33,57
4f		219-20	60,07

Tez kapsamında yer alan hedef bileşiklerin (**3a-l**, **4a**, **b** ve **f**) yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi yöntemleri kullanılarak doğrulanmıştır. Bileşiklere ait bütün spektral veriler **Ek 1'**de verilmiştir.

Hedef bileşiklerin (**3a-l**, **4a**, **b** ve **f**) IR spektrumları incelendiğinde, 3371-3184 cm⁻¹'de N-H gerilim, 2250-2230 cm⁻¹'de C≡N gerilim, 1600-1400 cm⁻¹'de C=N, C=C gerilim, N-H bükülme, 1200-1100 cm⁻¹'de C-N gerilim ve 950-650 cm⁻¹'de C-H bükülme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir.

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (**3a-l**) bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, piperazine ait protonlar sırasıyla 2,39-3,33 ppm ve 3,36-3,58 ppm aralıklarında multiyet olarak gözlenmiştir. Benzimidazol halkasının 5. ve 6. konumlarındaki protonlar genellikle, 7,16-7,25 ppm aralığında multiyet, 4. ve 7. konumlarındaki protonlar ise 7,53-7,63 ppm aralığında

yayvan singlet olarak görülmüştür. Akrilonitril yapısında yer alan olefinik protonlar, 8,11-8,17 ppm aralığında singlet olarak görülmüştür. Benzimidazol halkasının NH protonuna ait pikler, 12,75-12,83 ppm aralığında yayvan singlet olarak gözlenmiştir. 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril (**4a**, **b** ve **f**) türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında redüksiyon sonucu akrilonitril yapısındaki protona ait piklerin kaybolduğu gözlenmiştir. Buna karşılık bu bileşiklerin spektrumlarında gözlenen 3,18 ppm civarında multipler ve 4,80 ppm civarında triplet pikler, yapının akrilonitrilden propannitrile dönüştüğünü kanıtlamıştır.

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (**3a-l**) bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde, piperazin halkasındaki karbon atomlarının 44-46 ve 48-54 ppm, akrilonitrilin 2 numaralı konumunda bulunan karbon atomlarının 91-96 ppm, aromatik karbon atomlarının ve akrilonitrilin 1 numaralı karbon atomlarının 101-152 ppm, ve akrilonitrilin 3 numaralı konumunda bulunan karbon atomlarının 152-160 ppm aralıklarında pik verdikleri gözlenmiştir. Akrilonitril türevlerinden farklı olarak, 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril (**4a**, **b** ve **f**) türevlerinin ¹³C-NMR spektrumlarında propannitrilin 2 ve 3 numaralı konumunda bulunan karbon atomlarına ait pikler sırasıyla 33 ve 36 ppm civarında gözlenmiştir.

Hedef bileşiklerin (**3a-l**, **4a**, **b** ve **f**) Elektrosprey İyonizasyon (ESI⁺) tekniği ile alınan kütle spektrumlarında, tüm türevlerde gözlenen [M+Na]⁺ ve [M+H]⁺ pikleri bileşiklerin yapısını kanıtlamıştır. Ayrıca klor atomu taşıyan türevlerde (**3d** ve **3e**), [M+Na+2]⁺, [M+H+2]⁺ izotop iyonlarına ait pikler gözlenmiştir.

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (**Bileşik 3a-l**) ve 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril (**Bileşik 4a**, **b** ve **f**) türevlerinin *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri, *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı Mikroplak Alamar Mavisı Deneyi (MABA) metodu kullanılarak incelenmiştir. Referans bileşik olarak izoniyazit, rifampisin ve etambutol kullanılmıştır. Sonuçlar **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

Birinci basamak antimikobakteriyel ilaçları ile karşılaştırıldığında tüm bileşiklerin, izoniyazit (0,05 µg/mL) ve rifampisin (0,1 µg/mL)'den daha az etkili olduğu görülmüştür. Sübstitüent olarak fenil, p-metilfenil ve p-metoksifenil içeren bileşikler (sırasıyla **3a**, **3b** ve **3f**) güçlü antimikobakteriyel aktivite (MİK≤6,25 µg/mL) göstermiştir. Bu bileşikler arasında, *M. tuberculosis*'e karşı 0,78 µg/mL MİK değeri ile **3b**, serinin en aktif türevi olduğu bulunmuştur. Etambutol (MİK= 1,56 µg/mL) ile karşılaştırıldığında oldukça iyi bir aktivitedir. Ancak, fenil halkasına bir halojen eklenmesi antimikobakteriyel aktivitenin azalmasına neden olmuştur (**3c-3e**, MİK>25 µg/mL). Bu sonuçlar, para pozisyonda elektron sunan grup taşıyan fenil halkasının varlığının aktivite için önemli olduğunu göstermektedir. Piperazin halkasına fenil dışında benzil, p-florobenzil, sikloheksil ve metil gibi sübstitüentlerin getirilmesi (sırasıyla **3h**, MİK>25 µg/mL; **3i**, MİK=25 µg/mL; **3j**, MİK=25 µg/mL ve **3k** MİK>25 µg/mL) ile aktivite kaybolmaktadır. Asetil grubu taşıyan türev, orta düzeyde aktivite (**3l**, MİK= 12,5 µg/mL) ile bu durumun istisnasıdır.

Yukarıdaki sonuçlar doğrultusunda bu tez kapsamında akrilonitril yapısının antimikobakteriyel aktivite üzerindeki etkisini araştırmak için aktif türevlerin (**3a**, **3b** ve **3f**) propannitril analogları (**4a**, **4b** ve **4f**) sentezlenmiştir. Akrilonitrilin propannitrile dönüştürülmesi ile aktivitenin tamamen ortadan kalktığı görülmüştür (**4a**, **4b** ve **4f**, MİK>25 µg/mL).

Hastalık belirtileri göstermeyen ve bulaşıcı olmayan mikobakter biçimi olarak tanımlanan latent tüberküloz (17), besin açlık modeli testi ile değerlendirilir. Bu testte, *M. tuberculosis* besin ve oksijenden yoksun bırakılarak mikroorganizmanın büyüme ve solunum hızının düşmesi sağlanır. Böylece vücuttaki latent dönemini taklit etmeye başlayan mikroorganizma, besin açlık modeli testi için uygun hale getirilmiş olur (173,179). Bu çalışma kapsamında serinin en aktif türevi olan **3b**'nin latent tüberküloza karşı etkinliğinin incelenmesi için besin açlık modeli testi yapılmıştır. Referans bileşikler olarak izoniyazit, siprofloksasin, rifampisin ve moksifloksasin kullanılmıştır. Sonuçlar **Şekil 4.1**'de verilmiştir. Bu testte **3b** canlı hücre sayısını logaritmik olarak 2,8 kat azaltırken, referans bileşikler (izoniyazit, siprofloksasin, rifampisin ve moksifloksasin) 1,5-2,0 kat arasında azaltmıştır. Bu

sonuçlara göre **3b**, hem aktif hem de latent *M. tuberculosis*'e karşı inhibisyon göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada antimikobakteriyel aktivite göstermesi beklenen 2-(1*H*-benzimidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (**3a-l**) yapısında 1'i literatürde kayıtlı (**3l**) olmak üzere 12 ve 2-(1*H*-benzimidazol-2-il)-3-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)propannitril (**4a, b ve f**) yapısında 3 yeni bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* aktiviteleri, izoniyazit, rifampisin, etambutol ile karşılaştırılmalı olarak test edilmiştir. Bu bileşiklerden 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (**3b**)'nin, *M. tuberculosis*'e karşı 0,78 µg/mL MİK değeri ile serinin en aktif türevi olduğu ve etambutolden (MİK= 1,56 µg/mL) daha fazla antimikobakteriyel etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşiğin besin açlık modeli deneyinde *M. tuberculosis*'e karşı referans ilaçlar olan izoniyazit, siprofloksasin, rifampisin ve moksifloksasinden daha aktif olduğu bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda, **3b**'nin, *M. tuberculosis*'in aktif ve latent formlarıyla savaşmak için umut verici bir bileşik olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. Global Health TB Report. 2018.
2. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar;387(10024):1211–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615001518>
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Başkanlığı D. Tüberküloz tani ve tedavi rehberi 2. [Internet]. 2019. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2011.
5. Koch A, Cox H, Mizrahi V. Drug-resistant tuberculosis: challenges and opportunities for diagnosis and treatment. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2018 Oct;42:7–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.05.013>
6. Frieden TR, Brudney KF, Harries AD. Global Tuberculosis. *JAMA* [Internet]. 2014 Oct 8;312(14):1393. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/MainText_13Nov2017.pdf?ua=1
7. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntouni F, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 Jul;18(7):e183–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309918301105>
8. Yeong KY, Ang CW, Ali MA, Osman H, Tan SC. Antituberculosis agents bearing the 1,2-disubstituted benzimidazole scaffold. *Med Chem Res* [Internet]. 2017;26(4):770–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-017-1784-2>
9. Gong Y, Somersan Karakaya S, Guo X, Zheng P, Gold B, Ma Y, et al. Benzimidazole-based compounds kill Mycobacterium tuberculosis. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2014;75:336–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.039>
10. Desai NC, Shihory NR, Kotadiya GM, Desai P. Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of benzimidazole bearing substituted 2-pyridone motifs. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2014;82:480–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.06.004>
11. Camacho J, Barazarte A, Gamboa N, Rodrigues J, Rojas R, Vaisberg A, et al. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-5-carbohydrazide derivatives as antimalarial, cytotoxic and antitubercular agents. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2011 Mar;19(6):2023–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089611000794>
12. Awasthi D, Kumar K, Knudson SE, Slayden RA, Ojima I. SAR Studies on Trisubstituted Benzimidazoles as Inhibitors of Mtb FtsZ for the Development of Novel Antitubercular Agents. *J Med Chem* [Internet]. 2013 Dec 12;56(23):9756–70. Available from:

- <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm401468w>
13. Park B, Awasthi D, Chowdhury SR, Melief EH, Kumar K, Knudson SE, et al. Design, synthesis and evaluation of novel 2,5,6-trisubstituted benzimidazoles targeting FtsZ as antitubercular agents. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2014 May;22(9):2602–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.035>
 14. Kalalbandi VKA, Seetharamappa J, Katrahalli U, Bhat KG. Synthesis, crystal studies, anti-tuberculosis and cytotoxic studies of 1-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-1H-benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2014 May;79:194–202. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523414003365>
 15. Gobis K, Foks H, Serocki M, Augustynowicz-Kopeć E, Napiórkowska A. Synthesis and evaluation of in vitro antimycobacterial activity of novel 1H-benzo[d]imidazole derivatives and analogues. *Eur J Med Chem*. 2014;89:13–20.
 16. Keri RS, Rajappa CK, Patil SA, Nagaraja BM. Benzimidazole-core as an antimycobacterial agent. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2016 Dec;68(6):1254–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2016.08.002>
 17. Reshma RS, Jeankumar VU, Kapoor N, Saxena S, Bobesh KA, Vachaspathy AR, et al. Mycobacterium tuberculosis lysine-ε-aminotransferase a potential target in dormancy: Benzothiazole based inhibitors. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2017;25(10):2761–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.053>
 18. Sanna P, Carta A, Nikookar MER. Synthesis and antitubercular activity of 3-aryl substituted-2-(1H(2H) benzotriazol-1(2)-yl)acrylonitriles. *Eur J Med Chem*. 2000;35(5):535–43.
 19. Wright JB. The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem Rev* [Internet]. 1951 Jun 1;48(3):397–541. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr60151a002>
 20. Klaus Hofmann. Imidazole and its derivatives. Interscience Publishers; 1953.
 21. Ladenburg A. Derivate von Diaminen. *Berichte der Dtsch Chem Gesellschaft* [Internet]. 1875 Jan;8(1):677–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cber.187500801209>
 22. Montague Alexandra Phillips. The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J Chem Soc*. 1928;317(The formation of 2-substituted benzimidazoles):2393.
 23. Hein DW, Alheim RJ, Leavitt JJ. The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J Am Chem Soc*. 1957;79(2):427–9.
 24. Wen X, Bakali J El, Deprez-Poulain R, Deprez B. Efficient propylphosphonic anhydride (®T3P) mediated synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and benzimidazoles. *Tetrahedron Lett* [Internet]. 2012 May 9 [cited 2018 Sep 21];53(19):2440–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403912003851>
 25. Barbero M, Cadamuro S, Dughera S. The efficient o-benzenedisulfonimide

- catalysed synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and benzimidazoles. *Arkivoc* [Internet]. 2012 Dec 19;2012(9):262. Available from: <http://hdl.handle.net/2027/spo.5550190.0013.923>
26. Schou M, Halldin C. Radiolabeling of two ¹¹C-labeled formylating agents and their application in the preparation of [¹¹C]benzimidazole. *J Label Compd Radiopharm*. 2012;55(13):460–2.
 27. Jing X, Zhu Q, Xu F, Ren X, Li D, Yan C. Rapid One-Pot Preparation of 2-Substituted Benzimidazoles from Esters using Microwave Conditions. *Synth Commun* [Internet]. 2006 Sep;36(18):2597–601. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397910600764204>
 28. Pinder JL, Davis RE, Charrier J-D. A facile, one-pot procedure for the formation of benzimidazoles from esters using DABAL-Me₃, an air stable source of AlMe₃. *Tetrahedron Lett* [Internet]. 2014 Aug;55(35):4853–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.06.026>
 29. Kattimani PP, Kamble RR, Meti GY. Expedient synthesis of benzimidazoles using amides. *RSC Adv* [Internet]. 2015;5(37):29447–55. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5RA00021A>
 30. Wang XA, Cianci CW, Yu K-L, Combrink KD, Thuring JW, Zhang Y, et al. Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 5: Optimization of benzimidazole substitution patterns towards derivatives with improved activity. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2007 Aug;17(16):4592–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X07006518>
 31. Tandon VK, Kumar M. BF₃·Et₂O promoted one-pot expeditious and convenient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and 3,1,5-benzoxadiazepines. *Tetrahedron Lett*. 2004;45(21):4185–7.
 32. Heravi MM, Sadjadi S, Oskooie HA, Shoar RH, Bamoharram FF. Heteropolyacids as heterogeneous and recyclable catalysts for the synthesis of benzimidazoles. *Catal Commun* [Internet]. 2008 Mar;9(4):504–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566736707001094>
 33. Sethi P, Bansal Y, Bansal G. Synthesis and PASS-assisted evaluation of coumarin–benzimidazole derivatives as potential anti-inflammatory and anthelmintic agents. *Med Chem Res* [Internet]. 2018;27(1):61–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-017-2036-1>
 34. Abbhi V, Saini L, Mishra S, Sethi G, Prem Kumar A, Piplani P. Design and synthesis of benzimidazole-based Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. *Bioorganic Med Chem*. 2017;
 35. Giancotti G, Cancellieri M, Balboni A, Giustiniano M, Novellino E, Delang L, et al. Rational modifications on a benzylidene-acrylohydrazide antiviral scaffold, synthesis and evaluation of bioactivity against Chikungunya virus. *Eur J Med Chem*. 2018;
 36. Garg K, Bansal Y, Bansal G, Goel RK. Design, synthesis, and PASS-assisted evaluation of novel 2-substituted benzimidazole derivatives as potent anthelmintics. *Med Chem Res*. 2014;23(5):2690–7.
 37. Sharma P, Kumar A, Sharma M, Singh J, Bandyopadhyay P, Sathe M, et al. Synthesis and exploration of QSAR model of 2-methyl-3-[2-(2-methylprop-1-

- en-1-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4(3H)-one as potential antibacterial agents. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2012;27(2):294–301.
38. Unsal-Tan O, Ozadali-Sari K, Ayazgok B, Küçükkılınç TT, Balkan A. Novel 2-Arylbenzimidazole derivatives as multi-targeting agents to treat Alzheimer's disease. *Med Chem Res*. 2017;26(7):1506–15.
 39. Ozadali-Sari K, Tüylü Küçükkılınç T, Ayazgok B, Balkan A, Unsal-Tan O. Novel multi-targeted agents for Alzheimer's disease: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of novel 2-[4-(4-substitutedpiperazin-1-yl)phenyl]benzimidazoles. *Bioorg Chem*. 2017;72:208–14.
 40. Jiang Y, Jia S, Li X, Sun Y, Li W, Zhang W, et al. An efficient NaHSO₃-promoted protocol for chemoselective synthesis of 2-substituted benzimidazoles in water. *Chem Pap [Internet]*. 2018;72(5):1265–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11696-017-0367-5>
 41. Azarifar D, Pirhayati M, Maleki B, Sanginabadi M, Yami N. Acetic acid-promoted condensation of o-phenylenediamine with aldehydes into 2-aryl-1-(arylmethyl)-1H-benzimidazoles under microwave irradiation. *J Serbian Chem Soc [Internet]*. 2010;75(9):1181–9. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0352-51391000096A>
 42. Hao JY, Ge ZY, Yang SY. Convenient synthesis of 2-aryl-benzimidazoles and 2,2'-diaryl-bisbenzimidazoles. *Synth Commun*. 2003;33(1):79–86.
 43. Kiselyov AS. Unexpected behavior of imines derived from trifluoromethylaryl ketones under basic conditions: Convenient synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzoxazoles. *Tetrahedron Lett [Internet]*. 1999 May;40(22):4119–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403999006322>
 44. Chang M-Y, Chan C-K, Chen Y-C. Synthesis of 2-Arylbenzimidazole Analogues. *Heterocycles [Internet]*. 2014;89(5):1229. Available from: <http://www.heterocycles.jp/newlibrary/libraries/abst/23809>
 45. Aksenov A V., Smirnov AN, Aksenov NA, Bijieva AS, Aksenova I V., Rubin M. Benzimidazoles and benzoxazoles via the nucleophilic addition of anilines to nitroalkanes. *Org Biomol Chem [Internet]*. 2015;13(14):4289–95. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5OB00131E>
 46. Saptal VB, Sasaki T, Bhanage BM. Ru@PsIL-Catalyzed Synthesis of N -Formamides and Benzimidazole by using Carbon Dioxide and Dimethylamine Borane. *ChemCatChem [Internet]*. 2018 Jun 21;10(12):2593–600. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cctc.201800185>
 47. Yu B, Zhang H, Zhao Y, Chen S, Xu J, Huang C, et al. Cyclization of o-phenylenediamines by CO₂ in the presence of H₂ for the synthesis of benzimidazoles. *Green Chem [Internet]*. 2013;15(1):95–9. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C2GC36517K>
 48. Salahuddin, Shaharyar M, Mazumder A. Benzimidazoles: A biologically active compounds. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017.
 49. Fonseca T, Gigante B, Gilchrist TL. A short synthesis of phenanthro[2,3- d

-]imidazoles from dehydroabiatic acid. Application of the methodology as a convenient route to benzimidazoles. *Tetrahedron* [Internet]. 2001 Feb;57(9):1793–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402000011583>
50. Hamley P, Tinker AC. 1,2-diaminobenzimidazoles: Selective inhibitors of nitric oxide synthase derived from aminoguanidine. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 1995 Aug;5(15):1573–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X9500273V>
 51. Wang X, Zhang L, Xu Y, Krishnamurthy D, Senanayake CH. A practical synthesis of 2-(N-substituted)-aminobenzimidazoles utilizing CuCl-promoted intramolecular cyclization of N-(2-aminoaryl)thioureas. *Tetrahedron Lett* [Internet]. 2004 Sep;45(38):7167–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403904015187>
 52. Perkins JJ, Zartman AE, Meissner RS. Synthesis of 2-(alkylamino)benzimidazoles. *Tetrahedron Lett*. 1999;
 53. Sun Z, Bottari G, Barta K. Supercritical methanol as solvent and carbon source in the catalytic conversion of 1,2-diaminobenzenes and 2-nitroanilines to benzimidazoles. *Green Chem*. 2015;17(12):5172–81.
 54. Lukevics E, Arsenyan P, Shestakova I, Domracheva I, Nesterova A, Pudova O. Synthesis and antitumour activity of trimethylsilylpropyl substituted benzimidazoles. *Eur J Med Chem*. 2001;36(6):507–15.
 55. He Y, Yang J, Wu B, Risen L, Swayze EE. Synthesis and biological evaluations of novel benzimidazoles as potential antibacterial agents. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2004;
 56. Eldebss TMA, Farag AM, Shamy AYM. Synthesis of Some Benzimidazole-based Heterocycles and their Application as Copper Corrosion Inhibitors. *J Heterocycl Chem*. 2019;56(2):371–90.
 57. Shakhidoyatov K, Dzhumatanova T, Yakubov U, Mamadrahimov A, Berdimbetova G. N-Monobenzoylation (acetylation, arylsulfonation), N-, C-di- and N-, C-, O- tribenzoylation of 5H(chloro, nitro)-2-methyl(ethyl)benzimidazoles. *Am Chem Sci J* [Internet]. 2015 Jan 10;6(4):192–204. Available from: <http://www.sciencedomain.org/abstract.php?iid=902&id=16&aid=8468>
 58. Ding W, Mai S, Song Q. Molecular-oxygen-promoted cu-catalyzed oxidative direct amidation of nonactivated carboxylic acids with azoles. *Beilstein J Org Chem*. 2015;11(11):2158–65.
 59. Xin P-Y, Niu H-Y, Qu G-R, Ding R-F, Guo H-M. Nickel catalyzed alkylation of N-aromatic heterocycles with Grignard reagents through direct C–H bond functionalization. *Chem Commun* [Internet]. 2012;48(53):6717. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c2cc32396f>
 60. Jesudason EP, Sridhar SK, Malar EJP, Shanmugapandiyar P, Inayathullah M, Arul V, et al. Synthesis, pharmacological screening, quantum chemical and in vitro permeability studies of N-Mannich bases of benzimidazoles through bovine cornea. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2009 May;44(5):2307–12. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523408001840>
61. Katritzky AR, Aslan DC, Leeming P, Steel PJ. Asymmetric induction using chiral 1,2,4-triazole and benzimidazole derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* [Internet]. 1997 May;8(9):1491–500. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957416697001559>
 62. Vinoth S, Raj M, Kumar S. Synthesis, characterisation and evaluation of N-mannich bases of 2-substituted Benzimidazole derivatives. *J Young Pharm* [Internet]. 2013;5(4):154–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jyp.2013.11.004>
 63. Chakkaravarthi K, Gokulakrishnan K, Suman T, Tamilvendan D. Synthesize, spectral, antimicrobial and antioxidant studies of diamide mannich base derivatives. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(1):492–5.
 64. Pernak J. Synthesis and antimicrobial activities of new pyridinium and benzimidazolium chlorides. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2001 Apr;36(4):313–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523401012260>
 65. Bansal Y, Kaur M, Silakari O. Benzimidazole-ibuprofen/mesalamine conjugates: Potential candidates for multifactorial diseases. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2015;89:671–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.081>
 66. Hammad M, Emran A. Reactions with o-Phenylenediamine Preparation of 2-Substituted Benzimidazoles and Benzimidazole-ethylenes. *Zeitschrift für Naturforsch B* [Internet]. 1977 Mar 1;32(3):304–6. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/znb.1977.32.issue-3/znb-1977-0314/znb-1977-0314.xml>
 67. Mohamed BG, Hussein MA, Abdel-Alim A-AM, Hashem M. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-alkyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazole derivatives. *Arch Pharm Res* [Internet]. 2006 Jan;29(1):26–33. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0352-51391300078S>
 68. Mohammed AF, Abdel-Moty SG, Hussein MA, Abdel-Alim AAM. Design, synthesis and molecular docking of some new 1,2,4-triazolobenzimidazol-3-yl acetohydrazide derivatives with anti-inflammatory- analgesic activities. *Arch Pharm Res*. 2013;36(12):1465–79.
 69. Kankate RS, Gide PS, Belsare DP. Design, synthesis and antifungal evaluation of novel benzimidazole tertiary amine type of fluconazole analogues. *Arab J Chem* [Internet]. 2015 Feb; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.02.002>
 70. Dhanalakshmi P, Thimmarayaperumal S, Shanmugam S. Metal catalyst free one-pot synthesis of 2-arylbenzimidazoles from α -aroylketene dithioacetals. *RSC Adv* [Internet]. 2014;4(23):12028–36. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C3RA47761D>
 71. Hranjec M, Pavlović G, Karminski-Zamola G. Synthesis, crystal structure determination and antiproliferative activity of novel 2-amino-4-aryl-4,10-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazoles. *J Mol Struct* [Internet]. 2012

- Jan;1007:242–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002228601100857X>
72. Hranjec M, Pavlović G, Marjanović M, Kralj M, Karminski-Zamola G. Benzimidazole derivatives related to 2,3-acrylonitriles, benzimidazo[1,2-a]quinolines and fluorenes: Synthesis, antitumor evaluation in vitro and crystal structure determination. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2010 Jun;45(6):2405–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S022352341000139X>
 73. Refaat HM. Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2010 Jul;45(7):2949–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.022>
 74. Nieto CI, Cabildo P, García MÁ, Claramunt RM, Alkorta I, Elguero J. An experimental and theoretical NMR study of NH-benzimidazoles in solution and in the solid state: proton transfer and tautomerism. *Beilstein J Org Chem* [Internet]. 2014 Jul 16;10:1620–9. Available from: <http://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/10/1/168>
 75. Su F, Sun Z, Su W, Liang X. NMR investigation and theoretical calculations on the tautomerism of benzimidazole compounds. *J Mol Struct*. 2018;
 76. Cenicerós-Gómez AE, Ramos-Organillo A, Hernández-Díaz J, Nieto-Martínez J, Contreras R, Castillo-Blum SE. NMR study of the coordinating behavior of 2,6-bis(benzimidazol-2-yl)pyridine. *Heteroat Chem* [Internet]. 2000;11(6):392–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1098-1071%282000%2911%3A6%3C392%3A%3AAID-HC6%3E3.0.CO%3B2-G>
 77. Saczewski F, Stencel A, Bieńczyk AM, Langowska KA, Michaelis M, Werel W, et al. Structure-activity relationships of novel heteroaryl-acrylonitriles as cytotoxic and antibacterial agents. *Eur J Med Chem*. 2008;43(9):1847–57.
 78. Pilyugin VS, Sapozhnikov YE, Davydov AM, Chikisheva GE, Vorob'eva TP, Klimakova E V., et al. ¹³C NMR spectra and biological activity of N-(1H-benzimidazol-2-yl)benzamides. *Russ J Gen Chem* [Internet]. 2006 Oct;76(10):1653–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1134/S1070363206100264>
 79. Banerjee S, Mazumdar S. Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Technique to Access the Information beyond the Molecular Weight of the Analyte. *Int J Anal Chem* [Internet]. 2012;2012:1–40. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijac/2012/282574/>
 80. Reniero F, Vicente JL, Chassaing H, Holland M, Tirendi S, Kolar K, et al. Report on characterisation of New Psychoactive Substances (NPS). Joint Research Centre. 2014.
 81. Bansal Y, Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2018 Jul 30];20(21):6208–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089612007249?via%3Dihub>
 82. Shingalapur R V., Hosamani KM, Keri RS. Synthesis and evaluation of in vitro anti-microbial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles. *Eur J*

- Med Chem. 2009;
83. Shaharyar M, Mazumder A, Salahuddin, Garg R, Pandey RD. Synthesis, characterization and pharmacological screening of novel benzimidazole derivatives. Arab J Chem [Internet]. 2016 Sep;9:S342–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878535211001183>
 84. Anand N, Ramakrishna KKG, Gupt MP, Chaturvedi V, Singh S, Srivastava KK, et al. Identification of 1-[4-Benzyloxyphenyl]-but-3-enyl]-1 H -azoles as New Class of Antitubercular and Antimicrobial Agents. ACS Med Chem Lett [Internet]. 2013 Oct 10;4(10):958–63. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/ml4002248>
 85. Ranjith PK, Rajeesh P, Haridas KR, Susanta NK, Guru Row TN, Rishikesan R, et al. Design and synthesis of positional isomers of 5 and 6-bromo-1-[(phenyl) sulfonyl]-2-[(4-nitrophenoxy)methyl]-1H-benzimidazoles as possible antimicrobial and antitubercular agents. Bioorganic Med Chem Lett [Internet]. 2013;23(18):5228–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.06.072>
 86. Hameed P S, Raichurkar A, Madhavapeddi P, Menasinakai S, Sharma S, Kaur P, et al. Benzimidazoles: Novel Mycobacterial Gyrase Inhibitors from Scaffold Morphing. ACS Med Chem Lett [Internet]. 2014 Jul 10;5(7):820–5. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/ml5001728>
 87. Fleming FF, Wang Q. Unsaturated Nitriles: Conjugate Additions of Carbon Nucleophiles to a Recalcitrant Class of Acceptors. Chem Rev [Internet]. 2003 May;103(5):2035–78. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr020045d>
 88. Fleming FF, Shook BC. Unsaturated nitriles: Stereoselective MgO eliminations. J Org Chem. 2002;67(11):3668–72.
 89. Sączewski F, Reszka P, Gdaniec M, Grünert R, Bednarski PJ. Synthesis, X-ray Crystal Structures, Stabilities, and in Vitro Cytotoxic Activities of New Heteroarylacrylonitriles. J Med Chem [Internet]. 2004 Jun;47(13):3438–49. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm0311036>
 90. Torre P, Saavedra L, Caballero J, Quiroga J, Alzate-Morales J, Cabrera M, et al. A Novel Class of Selective Acetylcholinesterase Inhibitors: Synthesis and Evaluation of (E)-2-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-3-heteroarylacrylonitriles. Molecules [Internet]. 2012 Oct 15;17(10):12072–85. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/17/10/12072>
 91. Loupy A, Pellet M, Petit A, Vo-Thanh G. Solvent-free condensation of phenylacetonitrile and nonanenitrile with 4-methoxybenzaldehyde: Optimization and mechanistic studies. Org Biomol Chem [Internet]. 2005;3(8):1534–40. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b418156e>
 92. Hranjec M, Pavlović G, Karminski-Zamola G. Spectroscopic characterization, crystal structure determination and interaction with DNA of novel cyano substituted benzimidazole derivative. Struct Chem. 2007;18(6):943–9.
 93. Hranjec M, Karminski-Zamola G. Synthesis of novel benzimidazolyl-substituted acrylonitriles and amidino-substituted benzimidazo[1,2-a]quinolines. Molecules. 2007;12(8):1817–28.

94. Tomioka T, Sankranti R, Vaughan TG, Maejima T, Yanase T. An α -Diaminoboryl carbanion assisted stereoselective single-pot preparation of α,β -disubstituted Acrylonitriles. *J Org Chem*. 2011;76(19):8053–8.
95. D'Sa BA, Kisanga P, Verkade JG. Direct Synthesis of α,β -Unsaturated Nitriles Catalyzed by Nonionic Superbases. *J Org Chem* [Internet]. 1998 Jun;63(12):3961–7. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo972343u>
96. Fleming FF, Gudipati V, Steward OW. Alkynenitriles: chelation-controlled conjugate additions. *Org Lett*. 2002;4(4):659–61.
97. Fleming FF, Gudipati V, Steward OW. Alkynenitriles: stereoselective chelation controlled conjugate addition–alkylations. *Tetrahedron* [Internet]. 2003 Jul;59(29):5585–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402003007658>
98. Toye J, Ghosez L. Synthesis and reactivity of α -cyanoenamines. Novel general method for preparing α -diketones from amides. *J Am Chem Soc* [Internet]. 1975 Apr;97(8):2276–7. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00841a050>
99. Funabiki T, Hosomi H, Yoshida S, Tarama K. Stereoselective cyanation of vinyl halides catalyzed by tetracyanocobaltate(I). *J Am Chem Soc* [Internet]. 1982 Mar;104(6):1560–8. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00370a019>
100. Haroutounian SA. Potassium Cyanide. In: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001. p. 1–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/047084289X.rp208>
101. YAMAMURA K, MURAHASHI SI. ChemInform Abstract: THE PALLADIUM(0) CATALYZED SYNTHESIS OF VINYLNITRILES FROM VINYL HALIDES. *Chem Informationsd* [Internet]. 1978 Feb 14;9(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/chin.197807163>
102. Murray RE, Zweifel G. Preparation of Phenyl Cyanate and Its Utilization for the Synthesis of α,β -Unsaturated Nitriles. *Synthesis (Stuttg)* [Internet]. 1980;1980(02):150–1. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-1980-28955>
103. Karp EM, Eaton TR, SánchezNogué V, Vorotnikov V, Bidy MJ, Tan ECD, et al. Renewable acrylonitrile production. *Science (80-)*. 2017;358(6368):1307–10.
104. Oda M, Yamamuro A, Watabe T. ONE-POT TRANSFORMATION OF KETONES TO α,β -UNSATURATED NITRILES VIA TRIMETHYLSILOXY NITRILES. *Chem Lett* [Internet]. 1979 Dec 5;8(12):1427–30. Available from: <http://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/cl.1979.1427>
105. Ballini R, Fiorini D, Gil MV, Palmieri A. One-pot synthesis of polyfunctionalized α,β -unsaturated nitriles from nitroalkanes. *Tetrahedron Lett*. 2003;44(50):9033–4.
106. Dubey PK, Reddy PVVP, Srinivas K. A facile tandem synthesis of α -benzyl benzimidazole acetonitriles. *Arkivoc* [Internet]. 2007 Oct 11;2007(15):192. Available from: <http://hdl.handle.net/2027/spo.5550190.0008.f19>
107. Blay G, Cardona L, García B, Lahoz L, Pedro JR. The reduction of α,β -

- unsaturated nitriles and α -halonitriles with sodium hydrogen telluride. *Tetrahedron* [Internet]. 1996 Jun;52(25):8611–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0040402096004012>
108. Mekhaev A V., Pervova MG, Kazakov AS, Bratskaya SY, Pestov A V. Hydrogenation of alkenes and their derivatives in the presence of nano-sized metal iridium. *Russ J Org Chem* [Internet]. 2015 Feb 26;51(2):279–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1134/S1070428015020256>
 109. Bhor MD, Bhanushali MJ, Nandurkar NS, Bhanage BM. Highly efficient chemoselective catalytic hydrogenation of diaryl substituted α,β -unsaturated nitriles/carbonyls using homogeneous Pd(OAc)₂/PPh₃ catalyst. *Catal Commun* [Internet]. 2007 Dec;8(12):2064–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566736707001616>
 110. Yang X, Fox T, Berke H. Synthetic and mechanistic studies of metal-free transfer hydrogenations applying polarized olefins as hydrogen acceptors and amine borane adducts as hydrogen donors. *Org Biomol Chem*. 2012;10(4):852–60.
 111. Chang Y, Cai C. Sodium Trifluoroacetate: an Efficient Difluorocarbene Precursor for Alkenes. *Chem Lett* [Internet]. 2005 Oct;34(10):1440–1. Available from: <http://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/cl.2005.1440>
 112. Staas DD, Savage KL, Sherman VL, Shimp HL, Lyle TA, Tran LO, et al. Discovery of potent, selective 4-fluoroproline-based thrombin inhibitors with improved metabolic stability. *Bioorganic Med Chem*. 2006;
 113. Sainz-Diaz CI, Galvez-Ruano E, Hernandez-Laguna A, Bellanato J. Synthesis, Molecular Structure, and Spectroscopical Properties of Alkenylphosphonic Derivatives. 1. Vinyl-, Propenyl-, (Bromoalkenyl)-, and (Cyanoalkenyl)phosphonic Compounds. *J Org Chem* [Internet]. 1995 Jan;60(1):74–83. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00106a017>
 114. Fox RJ, Markwalter CE, Lawler M, Zhu K, Albrecht J, Payack J, et al. Development of Scalable Processes for the Preparation of N -Methyl-3-Bromo-5-Methyl Pyrazole. *Org Process Res Dev* [Internet]. 2017 May 19;21(5):754–62. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.oprd.7b00091>
 115. DiBiase SA, Lipisko BA, Haag A, Wolak RA, Gokel GW. Direct synthesis of .alpha.,.beta.-unsaturated nitriles from acetonitrile and carbonyl compounds: survey, crown effects, and experimental conditions. *J Org Chem* [Internet]. 1979 Dec;44(25):4640–9. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00393a037>
 116. Shen Y, Gao S. Novel synthesis of perfluoroalkylated α -iodo- α,β -unsaturated nitriles. *J Fluor Chem* [Internet]. 1996 Oct;80(2):153–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022113996034963>
 117. Parveen M, Malla AM, Alam M, Ahmad M, Rafiq S. Stereoselective synthesis of Z-acrylonitrile derivatives: Catalytic and acetylcholinesterase inhibition studies. *New J Chem*. 2014;38(4):1655–67.
 118. van Eikema Hommes NJR, Clark T. Regression formulae for ab initio and

- density functional calculated chemical shifts. *J Mol Model* [Internet]. 2005 Jun 24;11(3):175–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00894-004-0223-8>
119. Barfield M, Gotoh T, Hall HK. Carbon-13 NMR studies of olefins having nitrile and methoxycarbonyl substituents. Additivity relationships. *Magn Reson Chem* [Internet]. 1985 Sep;23(9):705–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrc.1260230905>
120. Quiroga J, Cobo D, Insuasty B, Abonía R, Noguerras M, Cobo J, et al. Synthesis and Evaluation of Novel E-2-(2-Thienyl)- and Z-2-(3-Thienyl)-3-Arylacrylonitriles as Antifungal and Anticancer Agents. *Arch Pharm (Weinheim)* [Internet]. 2007 Nov;340(11):603–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ardp.200700082>
121. Sanna P, Carta A, Gherardini L, Rahbar Nikookar ME. Synthesis and antimycobacterial activity of 3-aryl-, 3-cyclohexyl- and 3-heteroaryl-substituted-2-(1H(2H)-benzotriazol-1(2)-yl)prop-2-enenitriles, prop-2-enamides and propenoic acids. II. *Farm* [Internet]. 2002 Jan;57(1):79–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014827X01011740>
122. Ohsumi K, Nakagawa R, Fukuda Y, Hatanaka T, Morinaga Y, Nihei Y, et al. Novel Combretastatin Analogues Effective against Murine Solid Tumors: Design and Structure–Activity Relationships. *J Med Chem* [Internet]. 1998 Jul;41(16):3022–32. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm980101w>
123. Penthala NR, Sonar VN, Horn J, Leggas M, Yadlapalli JSKB, Crooks PA. Synthesis and evaluation of a series of benzothiophene acrylonitrile analogs as anticancer agents. *Medchemcomm*. 2013;4(7):1073–8.
124. Carta A, Sanna P, Palomba M, Vargiu L, La Colla M, Loddo R. Synthesis and antiproliferative activity of 3-aryl-2-(1H-benzotriazol-1-yl)acrylonitriles. Part III. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2002 Nov;37(11):891–900. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523402014113>
125. Parmar VS, Kumar A, Prasad AK, Singh SK, Kumar N, Mukherjee S, et al. Synthesis of E - and Z -Pyrazolylacrylonitriles and their evaluation as novel antioxidants. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 1999 Jul;7(7):1425–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089699000565>
126. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon S V, Eiglmeier K, Gas S, Barry CE, Tekaiia F, Badcock K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies R, Devlin K, Feltwell T, Gentles S, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels BB. Reconciling the spectrum of *Sagittarius A* with a two-temperature plasma model. *Nature*. 1998;393(NOVEMBER):537–44.
127. Médigue C, Cole ST, Camus J-C, Pryor MJ. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* [Internet]. 2002 Oct 1;148(10):2967–73. Available from: <http://mic.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/00221287-148-10-2967>

128. Sava DEV. TÜRKİYE'De Verem Savaşı 2017 Raporu. 2017.
129. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015 Sep; Available from: www.who.int
130. Kiazzyk S, Ball T. Latent tuberculosis infection: An overview. Canada Commun Dis Rep [Internet]. 2017 Mar 2;43(3/4):62–6. Available from: https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-3-4/assets/pdf/17vol43_3_4-ar-01-eng.pdf
131. Iliavska-Poposka B, Metodieva M, Zakoska M, Vragoterova C, Trajkov D. Latent Tuberculosis Infection - Diagnosis and Treatment. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2018 Apr 14;6(4):651–5. Available from: <https://www.idpress.eu/mjms/article/view/oamjms.2018.161>
132. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2018 Feb 7;16(2):80–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>
133. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. N Engl J Med [Internet]. 2011 Dec 8;365(23):2155–66. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1104875>
134. Gordon S V., Parish T. Microbe Profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe. Microbiology [Internet]. 2018 Apr 1;164(4):437–9. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.000601>
135. Zhang Y, Amzel L. Tuberculosis Drug Targets. Curr Drug Targets [Internet]. 2002 Apr 1;3(2):131–54. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-4501&volume=3&issue=2&spage=131>
136. Tiberi S, Scardigli A, Centis R, D'Ambrosio L, Muñoz-Torrico M, Salazar-Lezama MÁ, et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. Int J Infect Dis [Internet]. 2017 Mar;56:181–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216312103>
137. Winder FGA, Collins P, Rooney SA. Effects of isoniazid on mycolic acid synthesis in Mycobacterium tuberculosis and on its cell envelope. Biochem J [Internet]. 1970 Apr 1;117(2):27P.1-27P. Available from: <http://www.biochemj.org/cgi/doi/10.1042/bj1170027Pa>
138. Johnsson K, King DS, Schultz PG. Studies on the Mechanism of Action of Isoniazid and Ethionamide in the Chemotherapy of Tuberculosis. J Am Chem Soc [Internet]. 1995 May;117(17):5009–10. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00122a038>
139. Takayama K, Wang L, David HL. Effect of Isoniazid on the In Vivo Mycolic Acid Synthesis, Cell Growth, and Viability of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 1972 Jul 1;2(1):29–35. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.2.1.29>
140. Wehrli W. Rifampin: Mechanisms of Action and Resistance. Clin Infect Dis

- [Internet]. 1983 Jul 1;5(Supplement_3):S407–11. Available from: http://academic.oup.com/cid/article/5/Supplement_3/S407/275556/Rifampin-Mechanisms-of-Action-and-Resistance
141. Hartmann G, Honikel KO, Knüsel F, Nüesch J. The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifamycin. *Biochim Biophys Acta - Nucleic Acids Protein Synth* [Internet]. 1967 Oct;145(3):843–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0005278767901475>
 142. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, et al. Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. *Cell* [Internet]. 2001 Mar;104(6):901–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867401002860>
 143. Speirs RJ, Welch JT, Cynamon MH. Activity of n-propyl pyrazinoate against pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: investigations into mechanism of action of and mechanism of resistance to pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1995 Jun 1;39(6):1269–71. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.39.6.1269>
 144. Kalinda AS, Aldrich CC. Pyrazinamide: A Frontline Drug Used for Tuberculosis. Molecular Mechanism of Action Resolved after 50 Years? *ChemMedChem* [Internet]. 2012 Apr;7(4):558–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cmdc.201100587>
 145. Goude R, Amin AG, Chatterjee D, Parish T. The Arabinosyltransferase *EmbC* Is Inhibited by Ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Oct 1;53(10):4138–46. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.00162-09>
 146. Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, Bernasconi C, Stockbauer KE, Wieles B, et al. The *emb* operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med* [Internet]. 1997 May;3(5):567–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142129>
 147. Honore N, Cole ST. Streptomycin resistance in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1994 Feb 1;38(2):238–42. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.38.2.238>
 148. Moazed D, Noller HF. Interaction of antibiotics with functional sites in 16S ribosomal RNA. *Nature* [Internet]. 1987 Jun;327(6121):389–94. Available from: <papers://c33b182f-cf88-47e8-a9c5-ad67b5626483/Paper/p1738>
 149. Johansen SK, Maus CE, Plikaytis BB, Douthwaite S. Capreomycin Binds across the Ribosomal Subunit Interface Using *tlyA*-Encoded 2'-O-Methylations in 16S and 23S rRNAs. *Mol Cell*. 2006;23(2):173–82.
 150. Arbex MA, Varella M de CL, Siqueira HR de, Mello FAF de. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 2: fármacos de segunda linha. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2010 Oct 1;36(5):641–56. Available from: <http://www.ingentaselect.com/rpsv/cgi-bin/cgi?ini=xref&body=linker&reqdoi=10.1191/096834401675597024>
 151. Drlica K. Mechanism of fluoroquinolone action. *Current Opinion in Microbiology*. 1999.

152. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1989;2(4):378–424. Available from: <http://cmr.asm.org/>
153. Hooper D. Emerging Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2001 Apr;7(2):337–41. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no2/hooper.htm>
154. Vannelli TA, Dykman A, Ortiz de Montellano PR. The Antituberculosis Drug Ethionamide Is Activated by a Flavoprotein Monooxygenase. *J Biol Chem* [Internet]. 2002 Apr 12;277(15):12824–9. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M110751200>
155. Quemard A, Laneelle G, Lacave C. Mycolic acid synthesis: A target for ethionamide in mycobacteria? *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(6):1316–21.
156. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um K, Wilson T, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* (80-) [Internet]. 1994 Jan 14;263(5144):227–30. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.8284673>
157. Wang F, Langley R, Gulten G, Dover LG, Besra GS, Jacobs WR, et al. Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy. *J Exp Med* [Internet]. 2007 Jan 22;204(1):73–8. Available from: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20062100>
158. Zhang Y. THE MAGIC BULLETS AND TUBERCULOSIS DRUG TARGETS. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2005 Feb;45(1):529–64. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.100120>
159. Prosser GA, Carvalho LPS. Kinetic mechanism and inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* d -alanine: d -alanine ligase by the antibiotic d -cycloserine. *FEBS J* [Internet]. 2013 Feb;280(4):1150–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/febs.12108>
160. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *World Heal Organ*. 2008;12–185.
161. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The Oxazolidinone Linezolid Inhibits Initiation of Protein Synthesis in Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1998 Dec 1;42(12):3251–5. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.42.12.3251>
162. Morrison NE, Marley GM. The mode of action of clofazimine DNA binding studies. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* [Internet]. 44(1–2):133–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/945233>
163. Reddy VM, O’Sullivan JF, Gangadharam PRJ. Antimycobacterial activities of riminophenazines. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1999 May 1;43(5):615–23. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/43.5.615>
164. Nadler JP, Berger J, Nord JA, Cofsky R, Saxena M. Amoxicillin-Clavulanic Acid for Treating Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* [Internet].

- 1991 Apr;99(4):1025–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921648774X>
165. Chambers HF, Kocagoz T, Sipit T, Turner J, Hopewell PC. Activity of Amoxicillin/Clavulanate in Patients with Tuberculosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1998 Apr;26(4):874–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564467>
166. Chambers HF, Turner J, Schechter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(7):2816–21.
167. Watt B, Edwards JR, Rayner A, Grindey AJ, Harris G. In vitro activity of meropenem and imipenem against mycobacteria: development of a daily antibiotic dosing schedule. *Tuber Lung Dis* [Internet]. 1992 Jun;73(3):134–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/096284799290145A>
168. Rieder HL, Van Deun A. Rationale for high-dose isoniazid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2017 Jan 1;21(1):123–4. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.16.0619>
169. Cynamon MH, Zhang Y, Harpster T, Cheng S, DeStefano MS. High-dose isoniazid therapy for isoniazid-resistant murine *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1999 Dec;43(12):2922–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582883>
170. Grzegorzewicz AE, Korduláková J, Jones V, Born SEM, Belardinelli JM, Vaquié A, et al. A Common Mechanism of Inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* Mycolic Acid Biosynthetic Pathway by Isoxyl and Thiacetazone. *J Biol Chem* [Internet]. 2012 Nov 9;287(46):38434–41. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M112.400994>
171. Luna-Herrera J, Reddy VM, Daneluzzi D, Gangadharam PR. Antituberculosis activity of clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1995 Dec 1;39(12):2692–5. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.39.12.2692>
172. Collins L, Franzblau SG. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1997 May;41(5):1004–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145860>
173. Betts JC, Lukey PT, Robb LC, McAdam RA, Duncan K. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling. *Mol Microbiol* [Internet]. 2002 Feb;43(3):717–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2958.2002.02779.x>
174. Malapati P, Siva Krishna V, Nallangi R, Meda N, Reshma Srilakshmi R, Sriram D. Lead identification and optimization of bacterial glutamate racemase inhibitors. *Bioorganic Med Chem*. 2018;
175. Copeland RAB, Day AR. The Preparation and Reactions of 2-Benzimidazolecarboxylic Acid and 2-Benzimidazoleacetic Acid. *J Am Chem Soc*

- [Internet]. 1943 Jun;65(6):1072–5. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01246a019>
176. Kumari S, Mishra CB, Idrees D, Prakash A, Yadav R, Hassan MI, et al. Design, synthesis, in silico and biological evaluation of novel 2-(4-(4-substituted piperazin-1-yl)benzylidene)hydrazine carboxamides. *Mol Divers* [Internet]. 2017 Feb;21(1):163–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11030-016-9714-7>
177. Merve Z. Bazı Benzotiyazol Türevleri Üzerinde Çalışmalar [Internet]. Hacettepe University; 2018. Available from: <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/4810/mervezengin-tez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
178. Liu X, Go M-L. Antiproliferative activity of chalcones with basic functionalities. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2007 Nov;15(22):7021–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089607006591>
179. Dietrich J, Roy S, Rosenkrands I, Lindenstrøm T, Filskov J, Rasmussen EM, et al. Differential Influence of Nutrient-Starved Mycobacterium tuberculosis on Adaptive Immunity Results in Progressive Tuberculosis Disease and Pathology. Ehrst S, editor. *Infect Immun* [Internet]. 2015 Dec;83(12):4731–9. Available from: <http://iai.asm.org/lookup/doi/10.1128/IAI.01055-15>
180. Pan T, He X, Chen B, Chen H, Geng G, Luo H, et al. Development of benzimidazole derivatives to inhibit HIV-1 replication through protecting APOBEC3G protein. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2015 May;95:500–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.050>
181. Mohareb RM, Abdallah AEM, Mohamed AA. Synthesis of Novel Thiophene, Thiazole and Coumarin Derivatives Based on Benzimidazole Nucleus and Their Cytotoxicity and Toxicity Evaluations. *Chem Pharm Bull* [Internet]. 2018;66(3):309–18. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/66/3/66_c17-00922/_article
182. Dawood KM, Elwan NM, Farahat AA, Abdel-Wahab BF. 1 H -Benzimidazole-2-acetonitriles as synthon in fused benzimidazole synthesis. *J Heterocycl Chem* [Internet]. 2010;(March):NA-NA. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jhet.293>
183. Ji P, Atherton JH, Page MI. The Kinetics and Mechanisms of Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions in Liquid Ammonia. *J Org Chem* [Internet]. 2011 May 6;76(9):3286–95. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo200170z>
184. Danikiewicz W, Bieńkowski T, Kozłowska D, Zimnicka M. Aromatic Nucleophilic Substitution (S_NAr) Reactions of 1,2- and 1,4-Halonitrobenzenes and 1,4-Dinitrobenzene with Carbanions in the Gas Phase. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2007;18(8):1351–63.
185. Treuer A V., De-La-Torre P, Gutiérrez MI. Synthesis of New (E) -2-(1 H -Indole-3-ylcarbonyl)-3-heteroaryl-acrylonitriles via Microwave-Assisted Knoevenagel Condensation. *J Chem* [Internet]. 2017;2017:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2017/8418930/>
186. Solomons TWG, Fryhle CB. *Organic Chemistry* [Internet]. Vol. 10, John Wiley

- & Sons Inc. 2012. 1277 p. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003161>
187. Dubey PK, Prasada Reddy PV V. Unexpected Regiospecific Reduction of the Double Bond by NaBH₄ in 2-(1-Methyl/1H-benzimidazole-2-yl)-3-aryl-acrylonitrile. *Synth Commun* [Internet]. 2007 Jul;37(13):2259–66. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397910701397177>

8. EKLER

EK 1: Turnitin Ekran Görüntüsü

BAZI 2-SÜBSTİTÜE-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR


ORJİNALLIK RAPORU

%25	%21	%5	%18
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%17
2	Submitted to International Islamic University Malaysia Öğrenci Ödevi	%1
3	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	%1
4	fenbildergi.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	Kamble, Ravindra Ramappa, Sudha Sathyanarayanrao Belgur, Ravindranath Aladkatti, and Imthiyaz Ahmed Khazi. "Synthesis and Evaluation of Benzophenone Oximes Derivatized with Sydnone as Inhibitors of Secretory Phospholipase A2 with Anti-inflammatory Activity", CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 2009. Yayın	%1

EK 2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: **Mustafa Mert Sırım**
Ödev başlığı: **BAZI 2-SÜBSTİTÜE-1H-BENZİMIDA..**
Gönderi Başlığı: **BAZI 2-SÜBSTİTÜE-1H-BENZİMIDA..**
Dosya adı: **merl-sirim-tumilin-son.doc**
Dosya boyutu: **4.16M**
Sayfa sayısı: **86**
Kelime sayısı: **10,993**
Karakter sayısı: **83,710**
Gönderim Tarihi: **06-Ağu-2019 05:48PM (UTC+0300)**
Gönderim Numarası: **1158621292**

TE
HAKTAN İNANIRIZ
SALA BİLİMİNİTİDİ

BAZİ 2-SÜBSTİTÜE-1H-BENZİMIDA..
ÇALIŞMASI

Dr. Mustafa Mert Sırım

Turnitin Dijital Makbuz
06-Ağu-2019 05:48PM

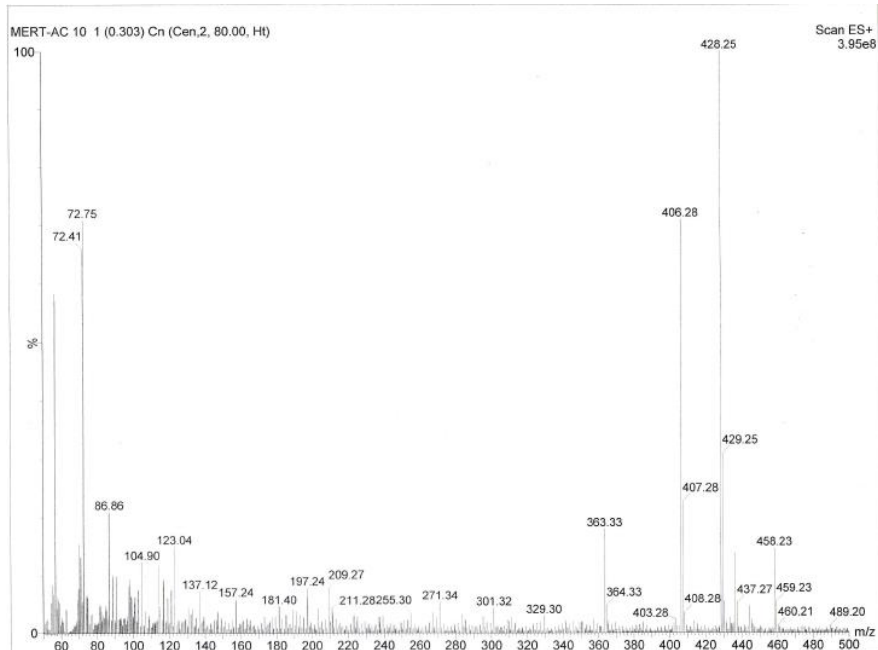
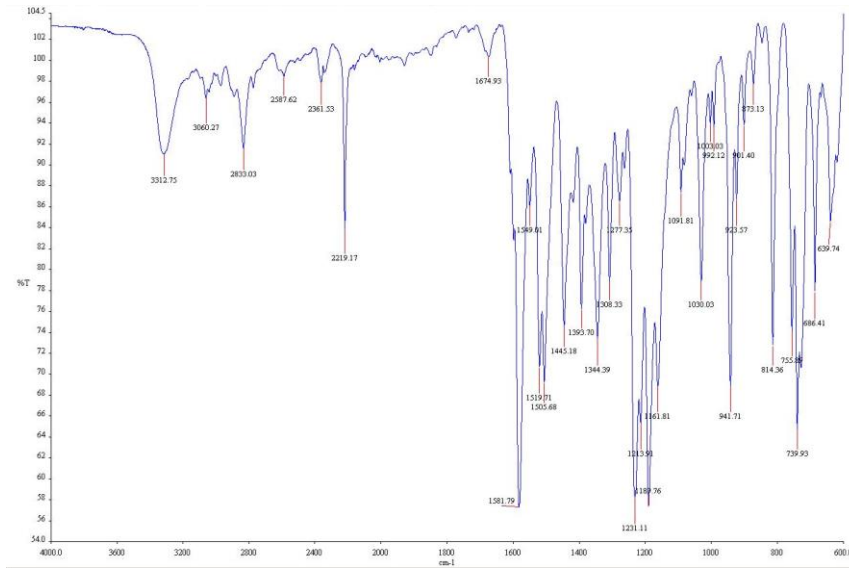
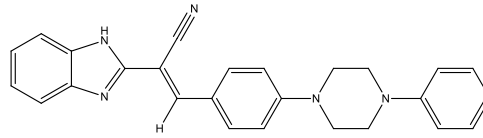
1158621292

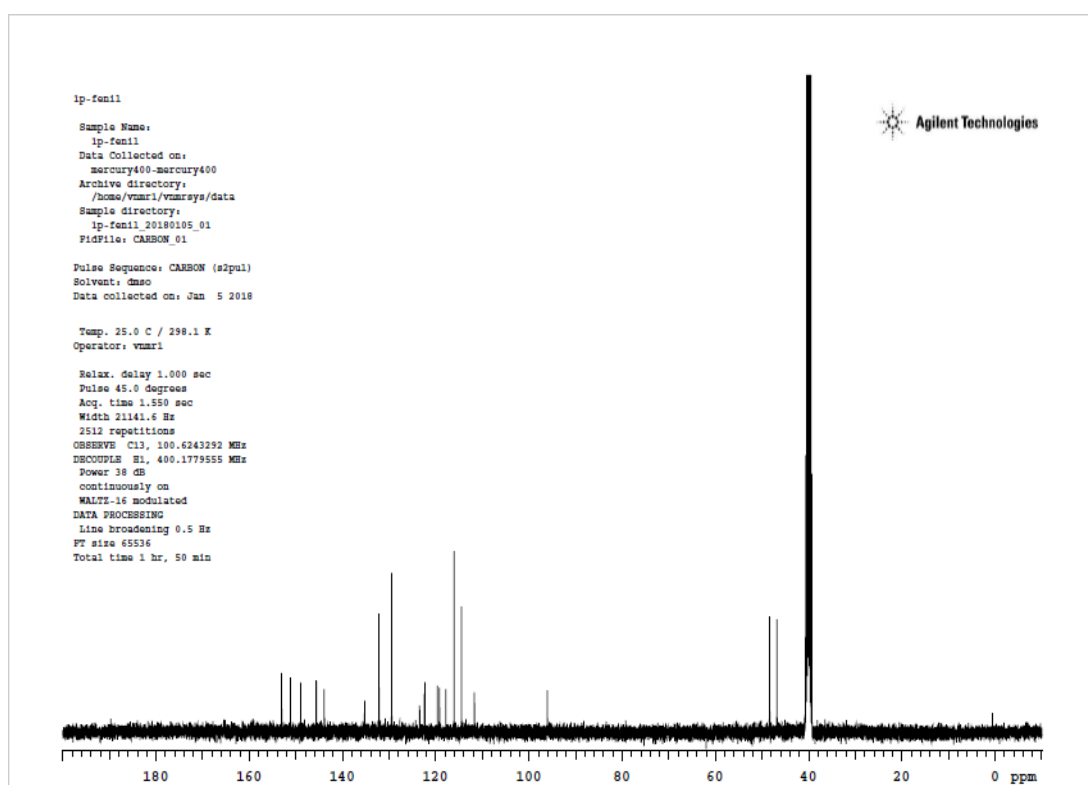
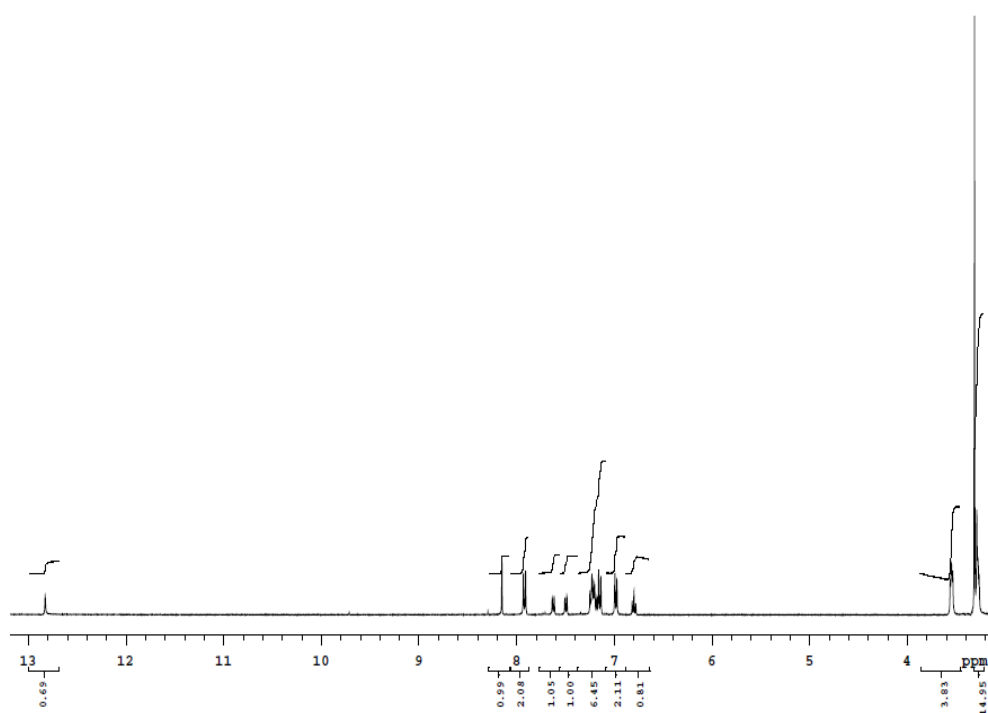
Copyright 2019 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

EK-3: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verileri

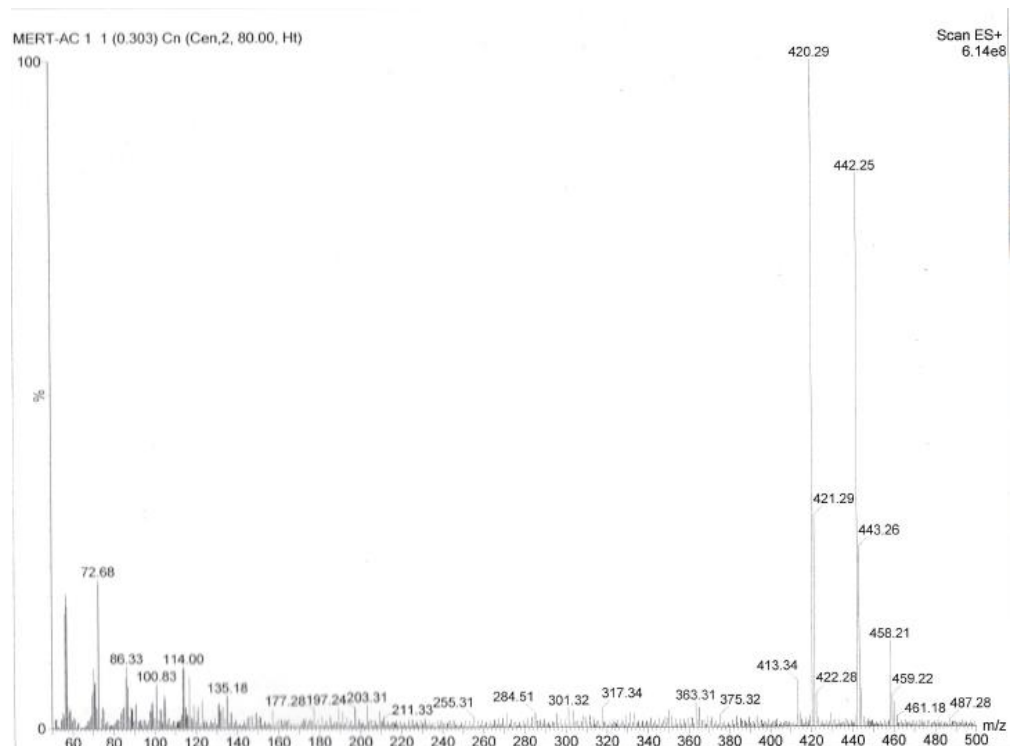
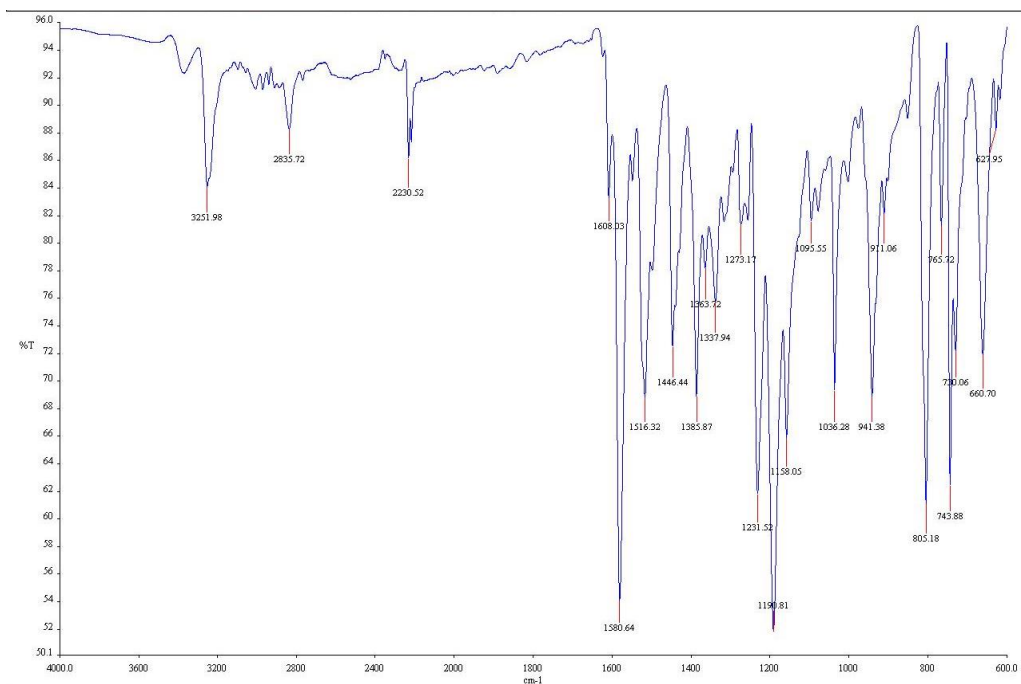
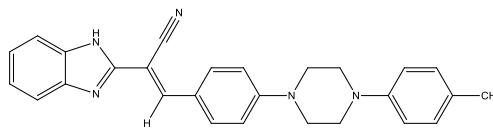
2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril

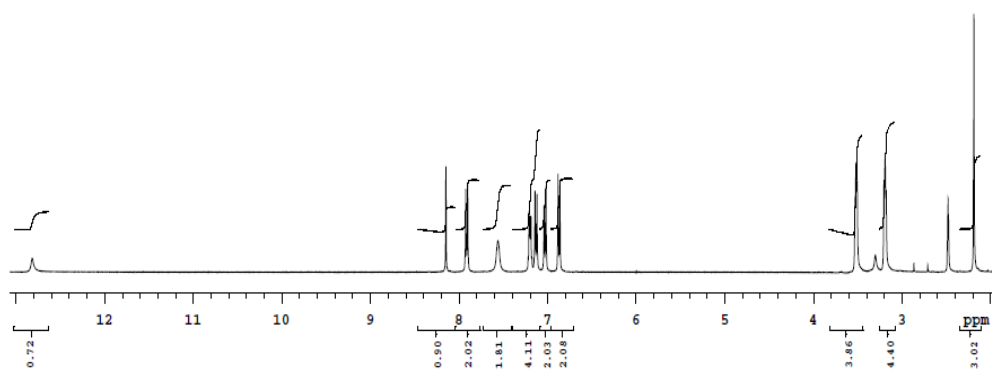
(Bileşik 3a)





2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(4-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3b)





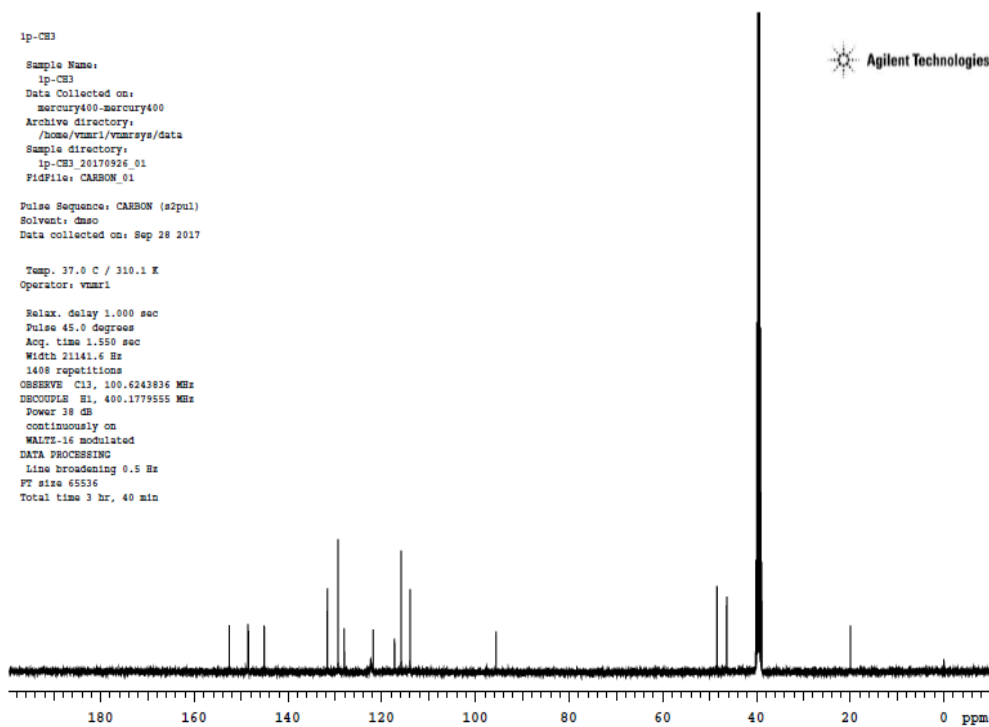
ip-CE3

Sample Name:
ip-CE3
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmari/vmarsys/data
Sample directory:
ip-CE3 20170926_01
FidFile: CARBON_01

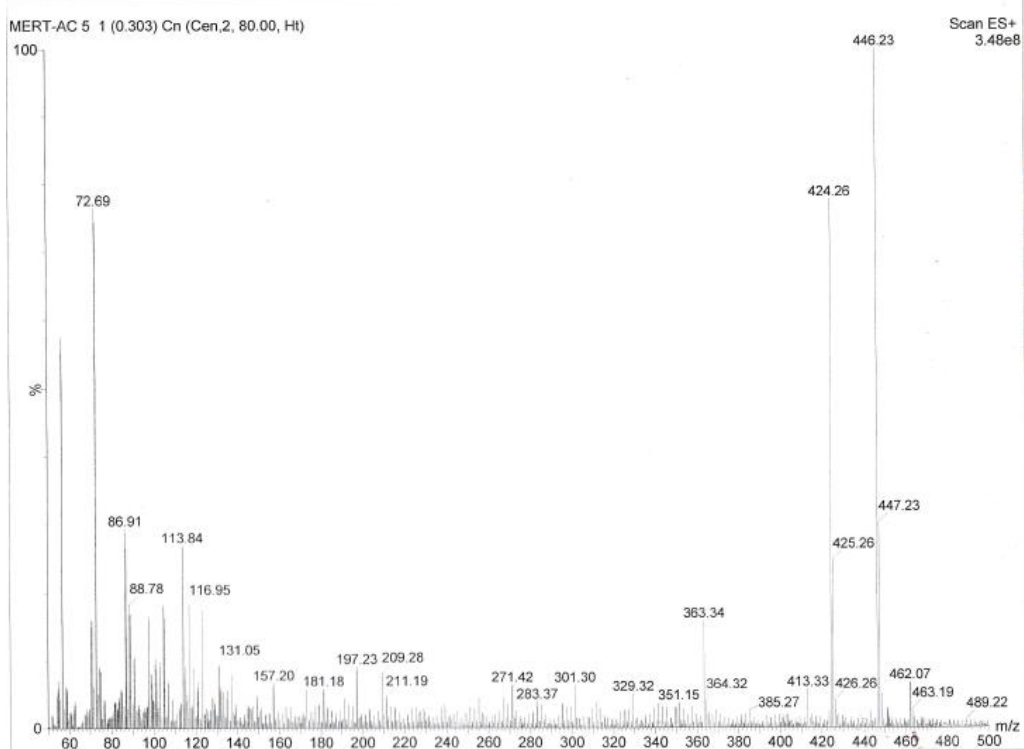
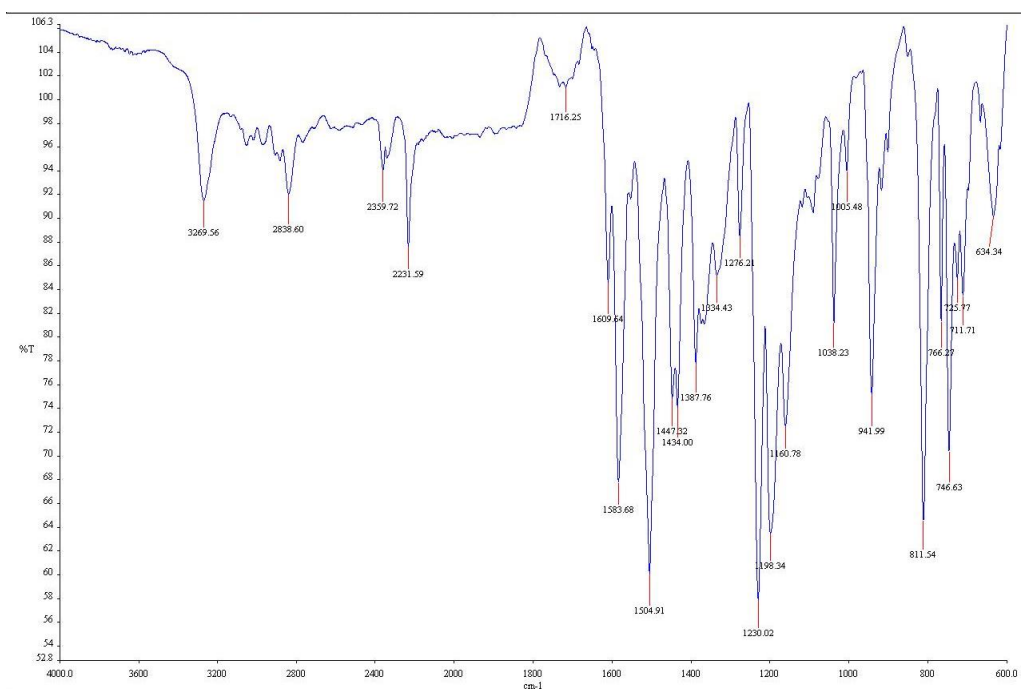
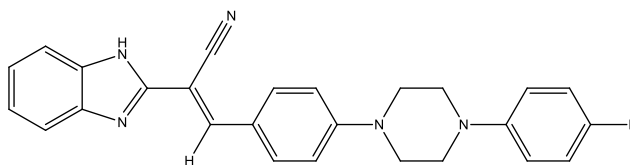
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 28 2017

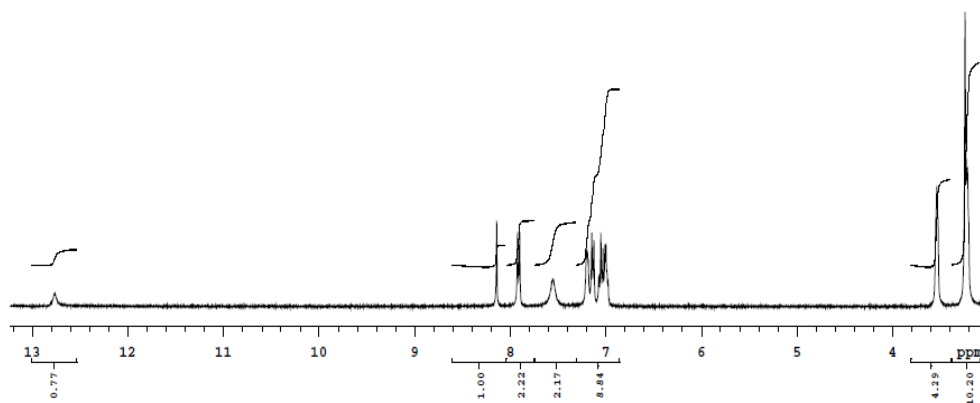
Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vmari

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1408 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243836 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 3 hr, 40 min



2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-florofenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3c)





ip-F

Sample Name:
ip-F

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsws/data

Sample directory:
ip-F_20171101_01

File/FidFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: dmsc

Data collected on: Nov 1 2017

Temp. 40.0 C / 313.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.550 sec

Width 21141.6 Hz

2000 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243878 MHz

PROCPAR E1, 400.1779555 MHz

Power 38 dB

continuously on

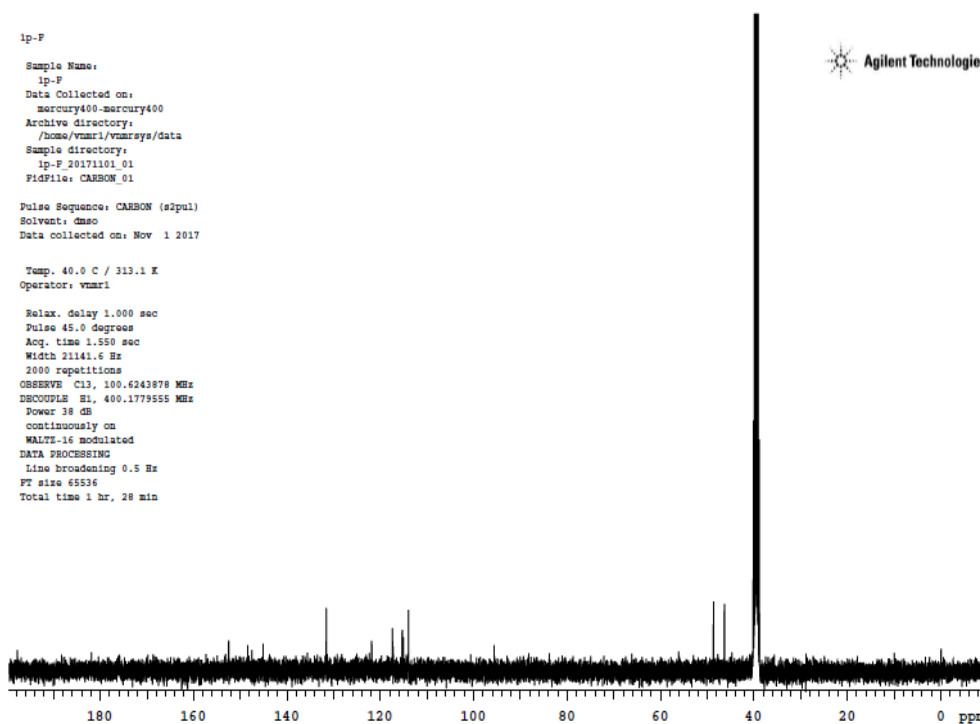
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

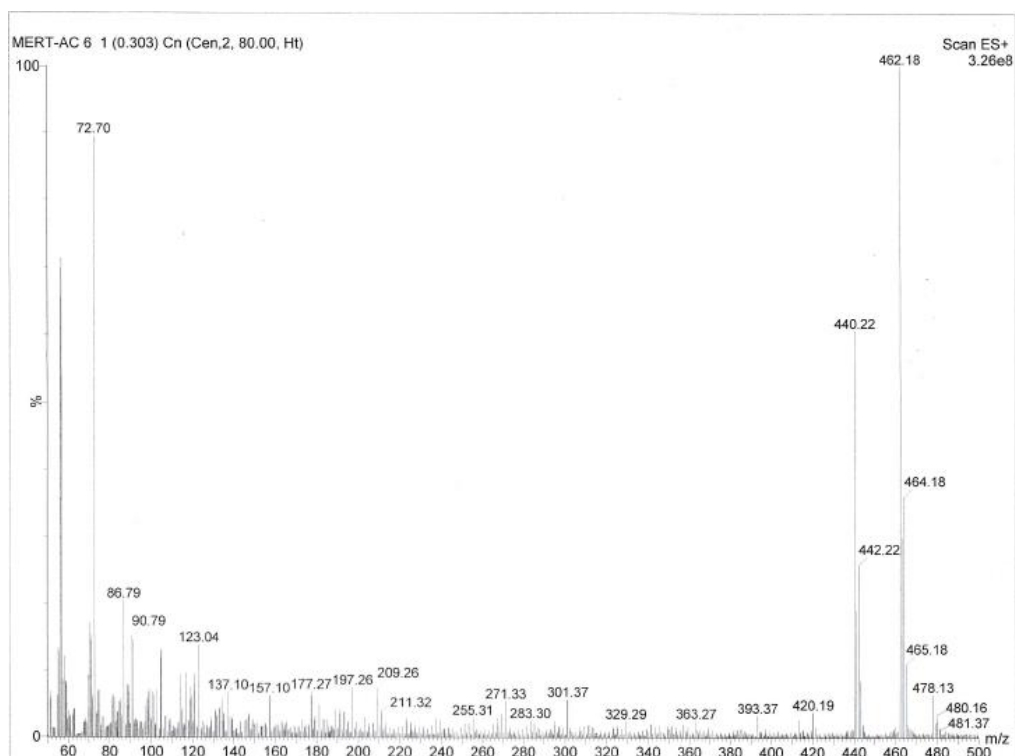
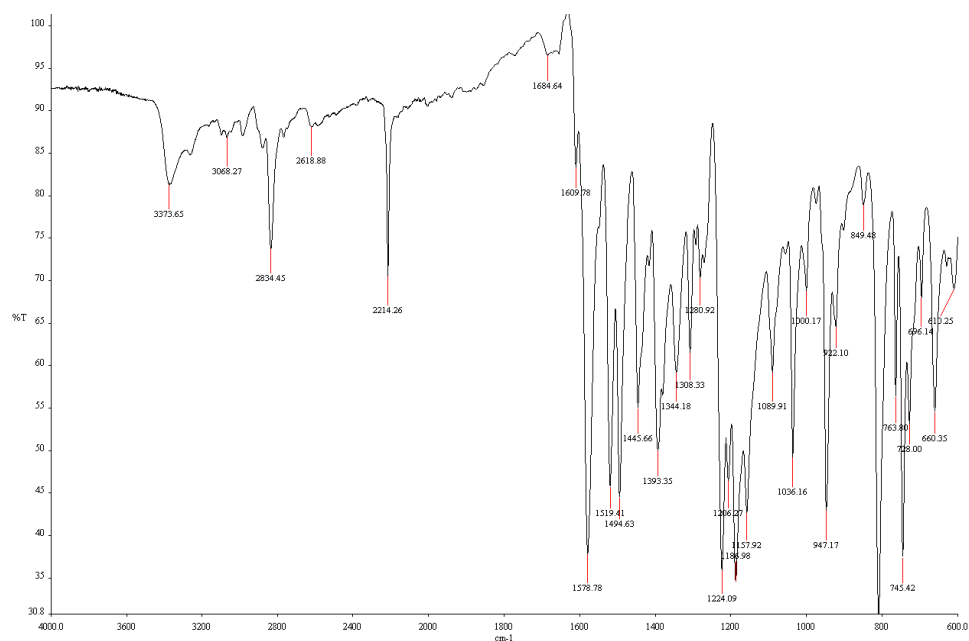
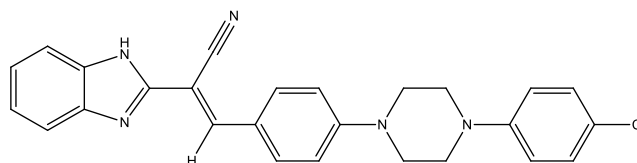
Line broadening 0.5 Hz

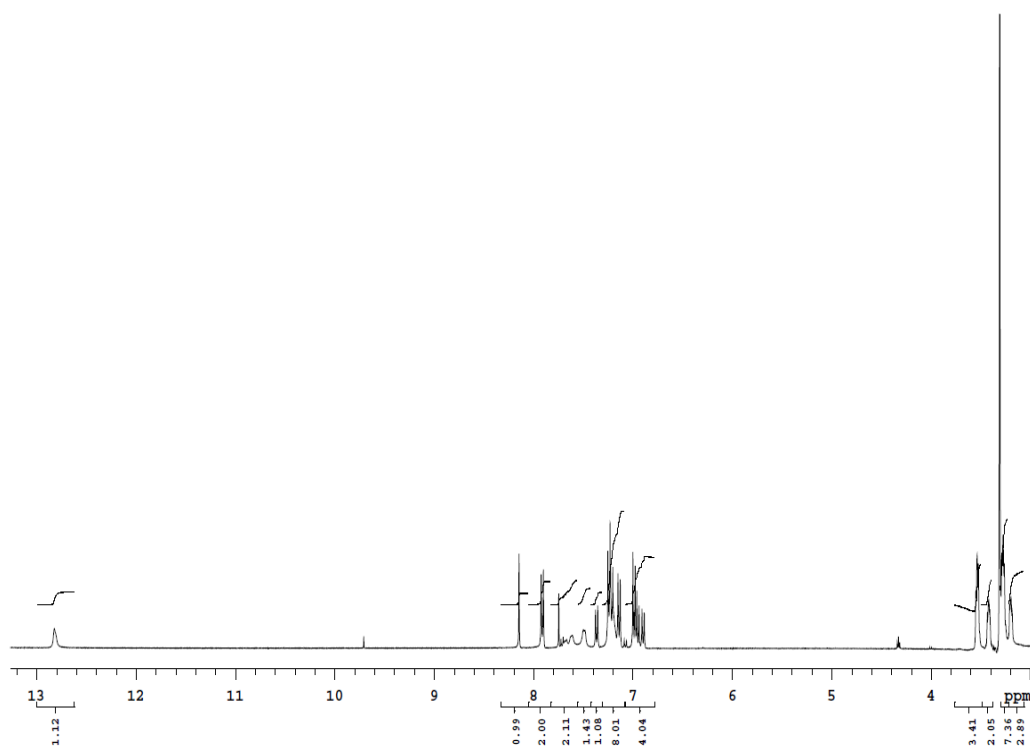
FT size 65536

Total time 1 hr, 28 min



2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3d)





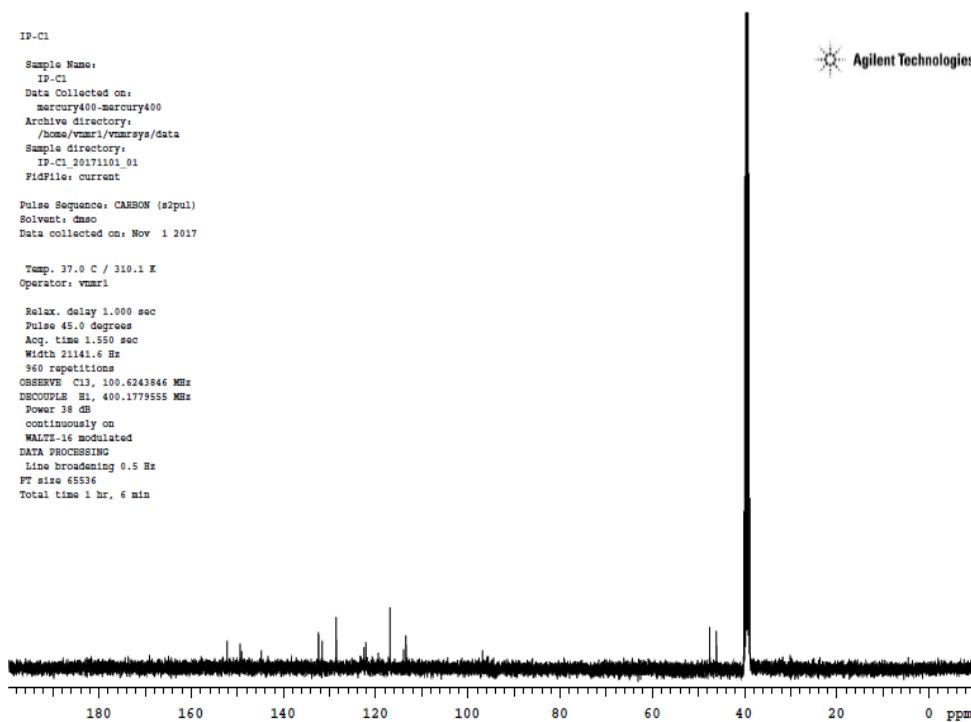
IP-CI

Sample Name:
IP-CI
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/base/vmr1/vmarsys/data
Sample directory:
IP-CI_20171101_01
FIDfile: current

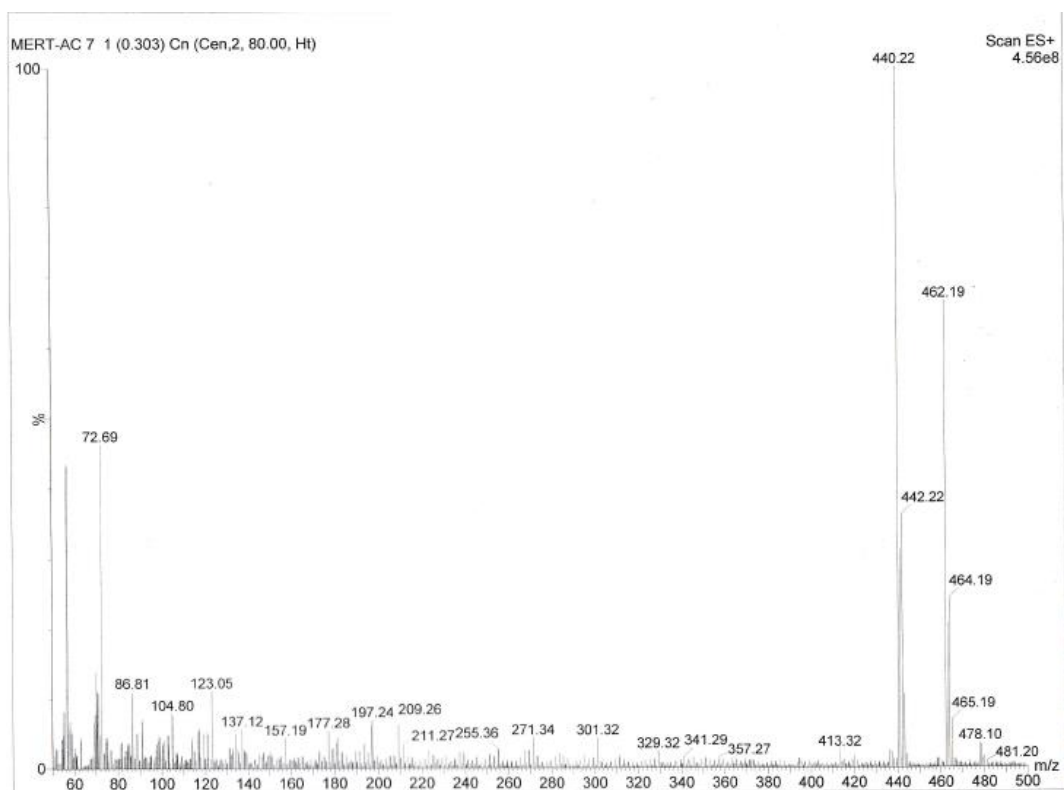
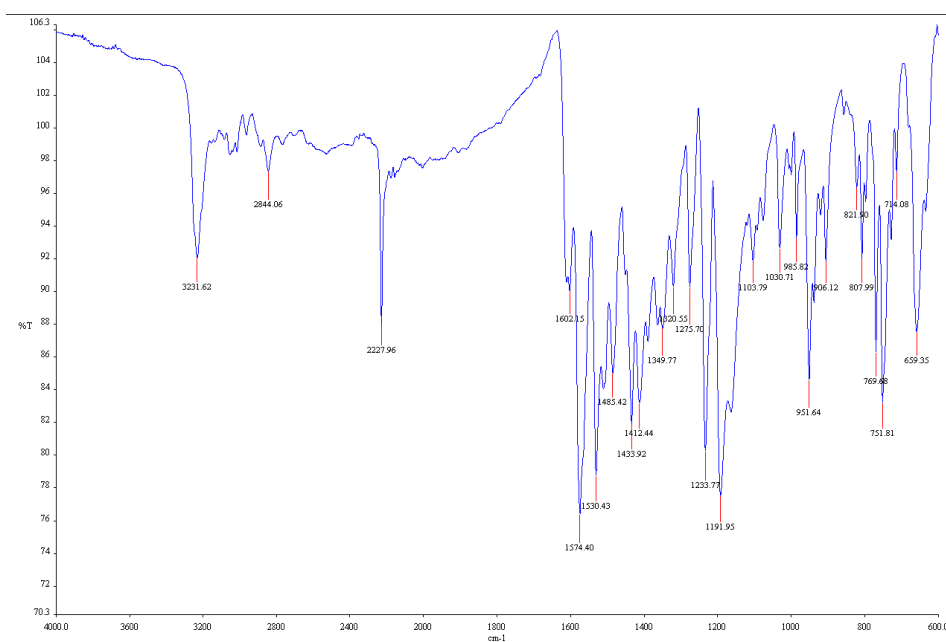
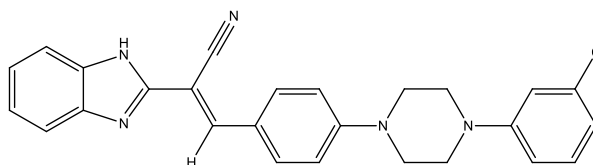
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 1 2017

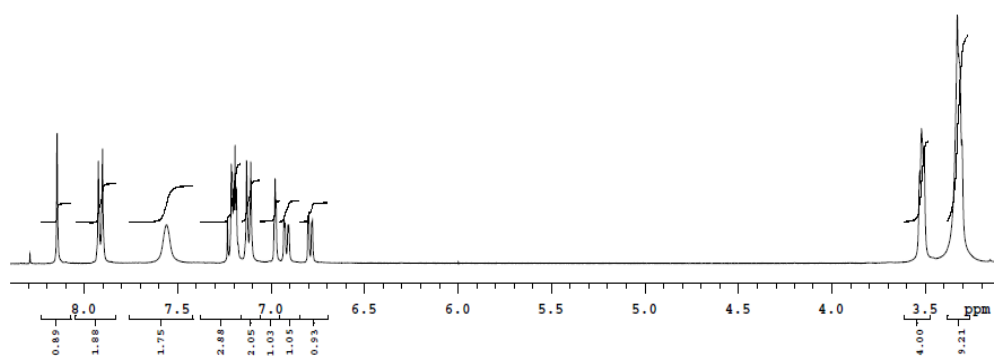
Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vmr1

Relax. Delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
960 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243846 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 6 min

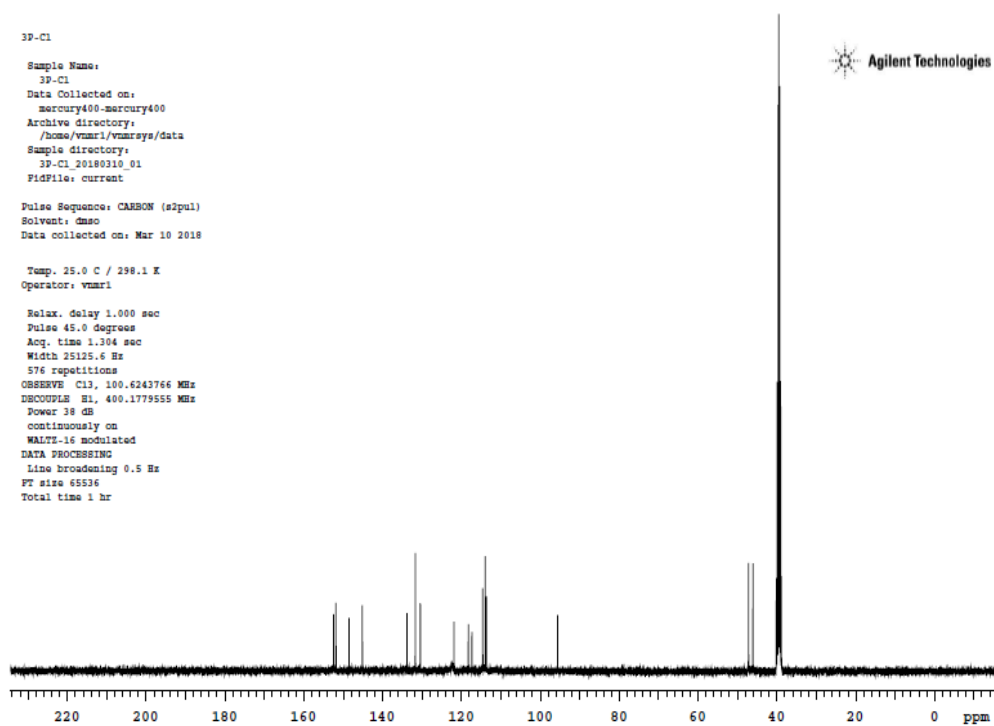


2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(3-klorofenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3e)

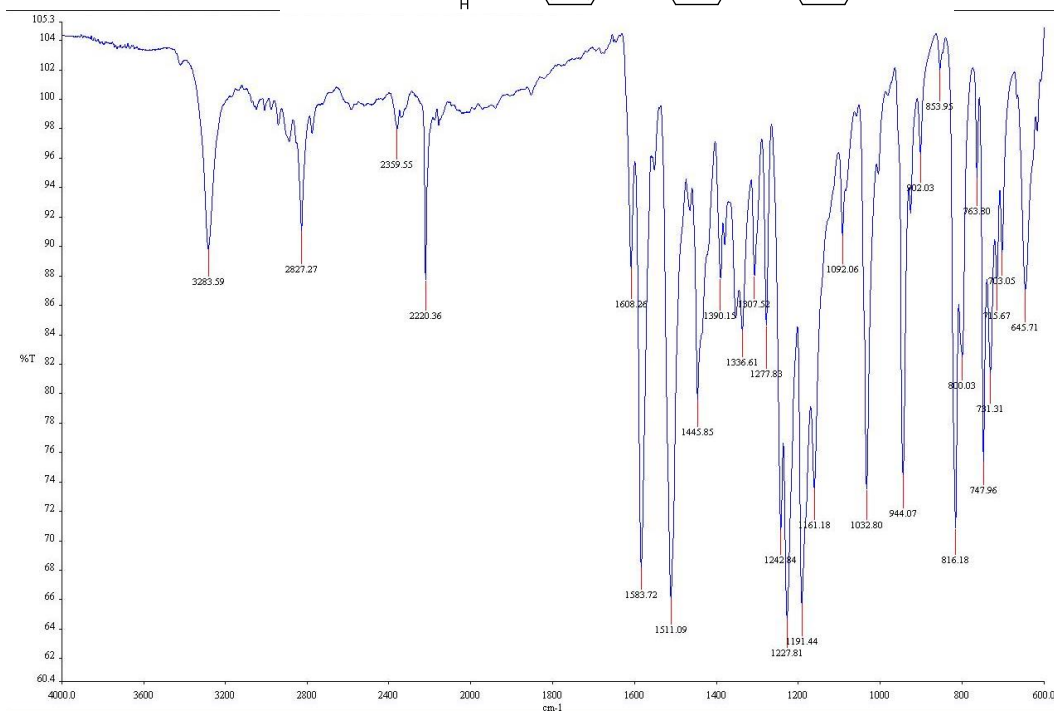
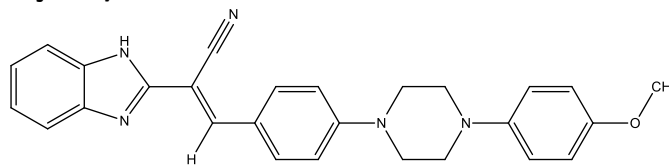




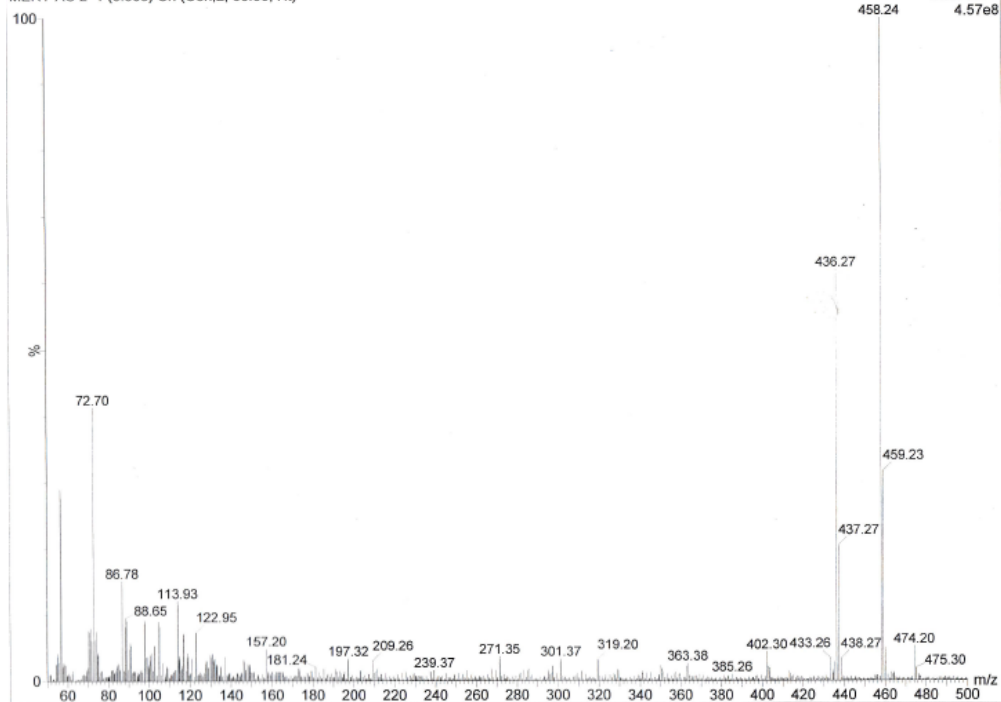
3P-C1
Sample Name:
3P-C1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmari/vnmrns/data
Sample directory:
3P-C1_20180310_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 10 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmari
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25135.6 Hz
576 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243766 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
PT size 65536
Total time 1 hr

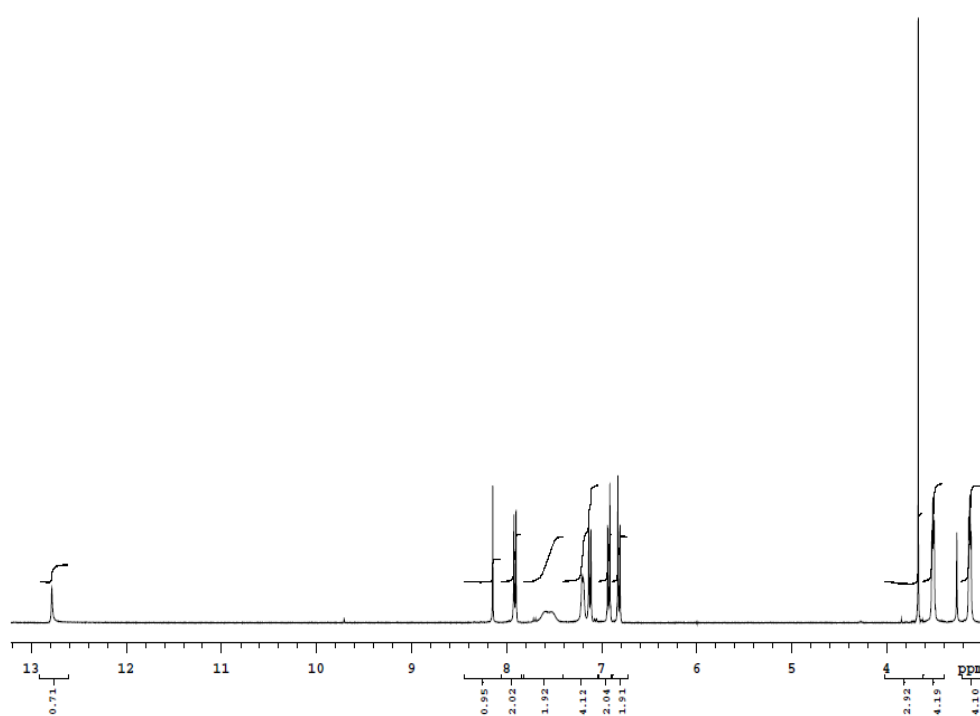


2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3f)



MERT-AC 2 1 (0.303) Cn (Cen.2, 80.00, Ht)





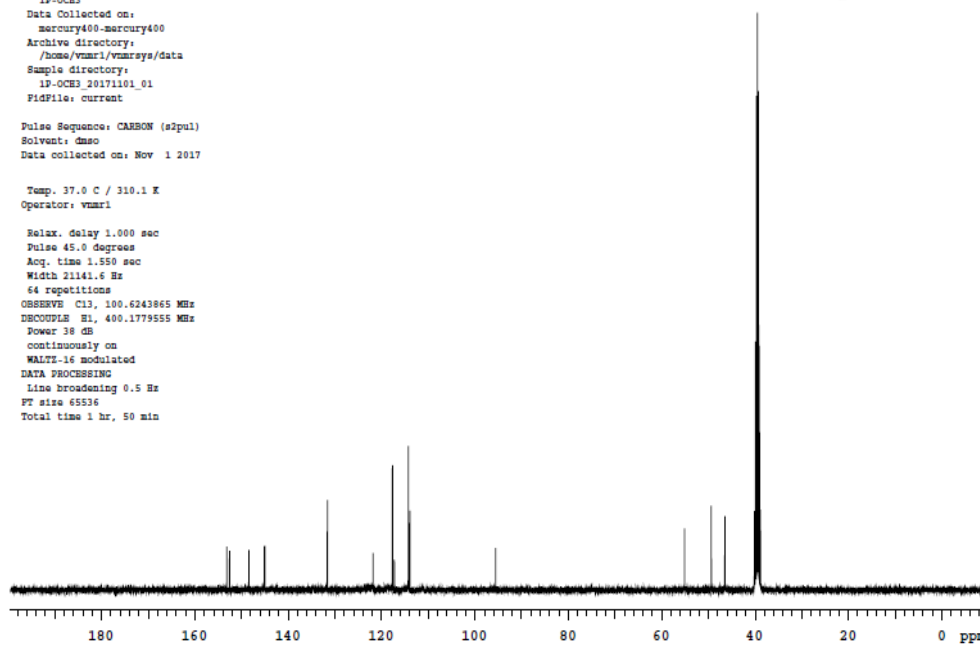
IP-OCE3

Sample Name:
IP-OCE3
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmari/vmarsys/data
Sample directory:
IP-OCE3_20171101_01
FidFile: current

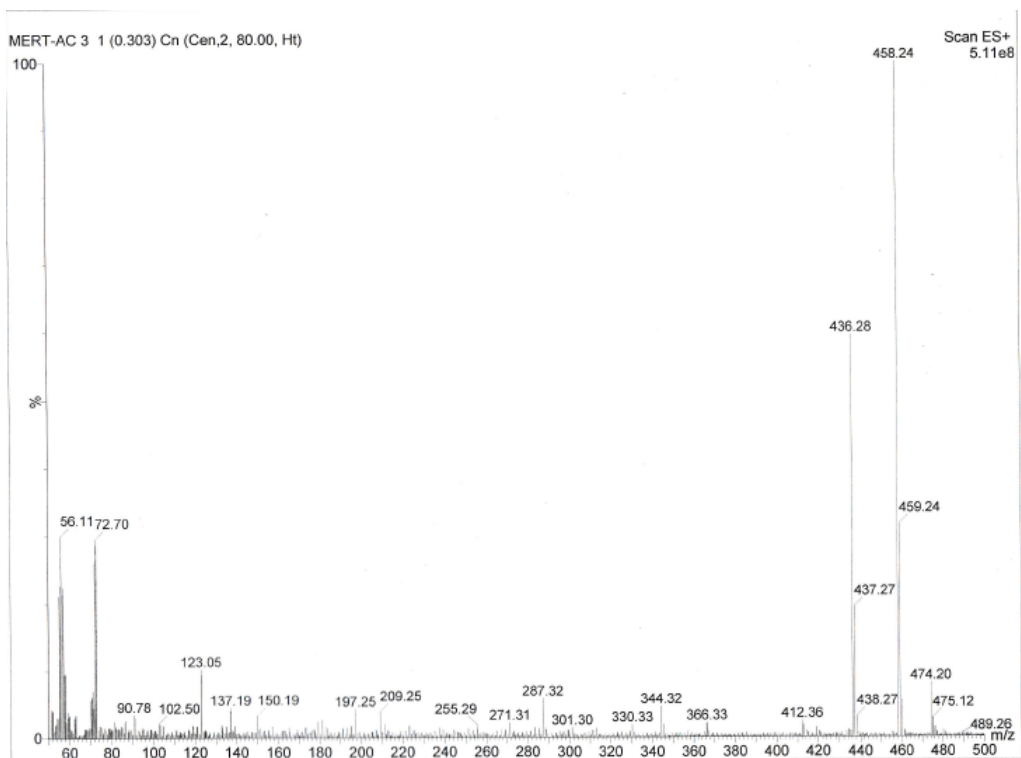
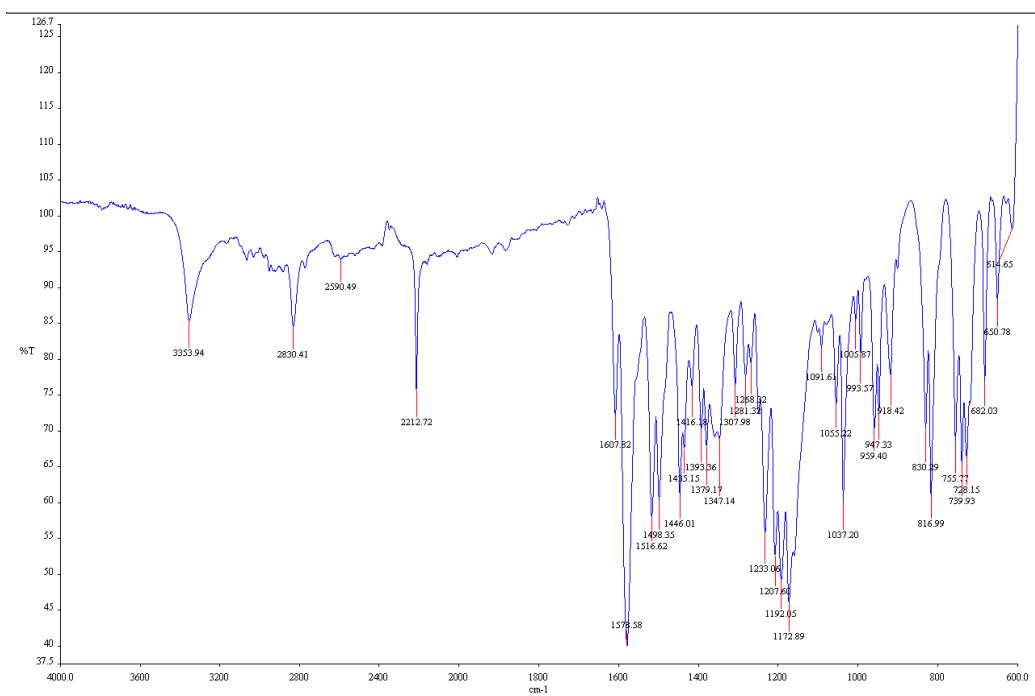
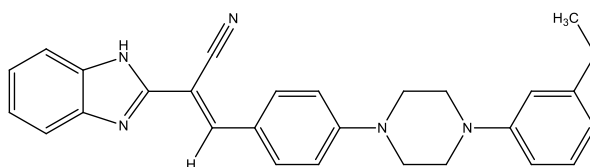
Pulse Sequence: CARBON (zgpg3)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 1 2017

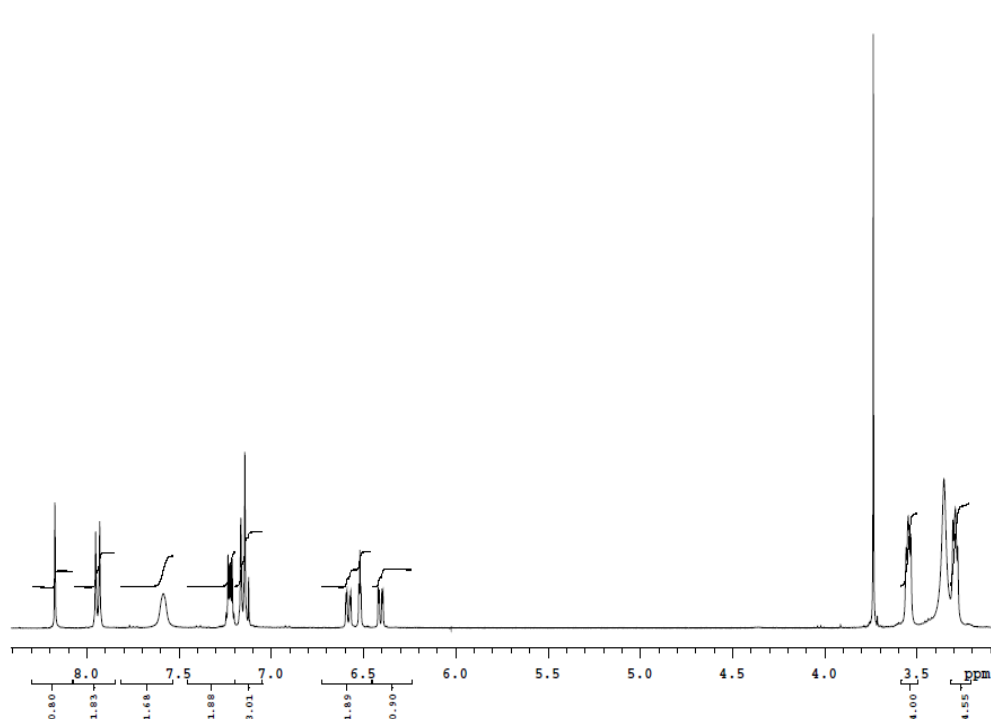
Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vmari

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
64 Requisitions
OBSERVE C13, 100.6243665 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 50 min



2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(3-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3g)





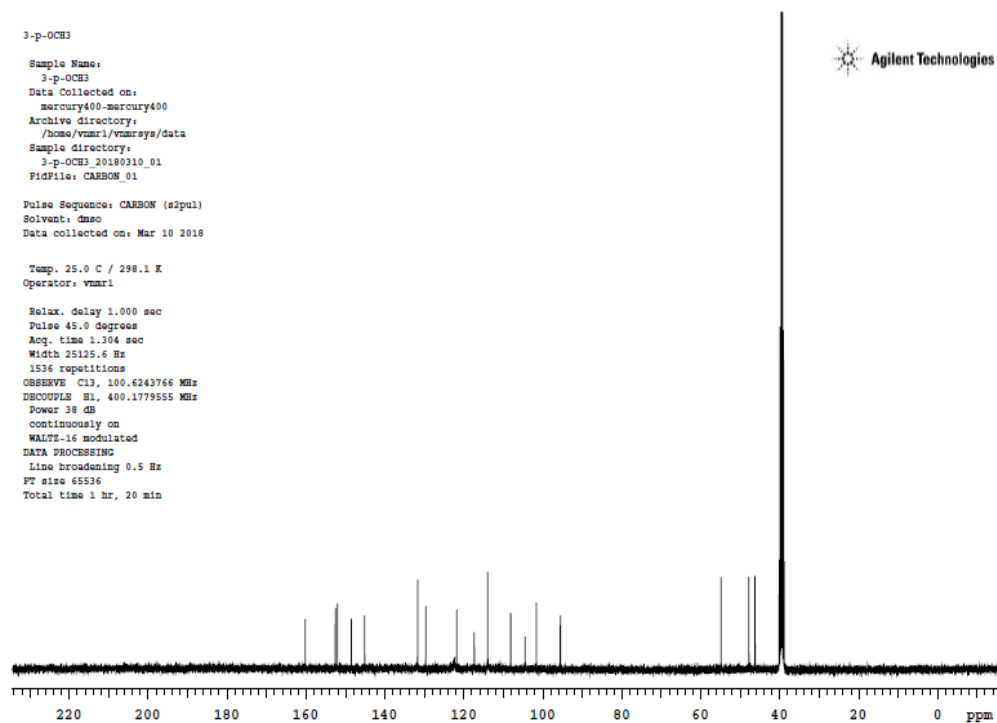
3-p-OCH3

Sample Name:
3-p-OCH3
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmnr1/vmnrays/data
Sample directory:
3-p-OCH3_20180310_01
FidFile: CARBON_01

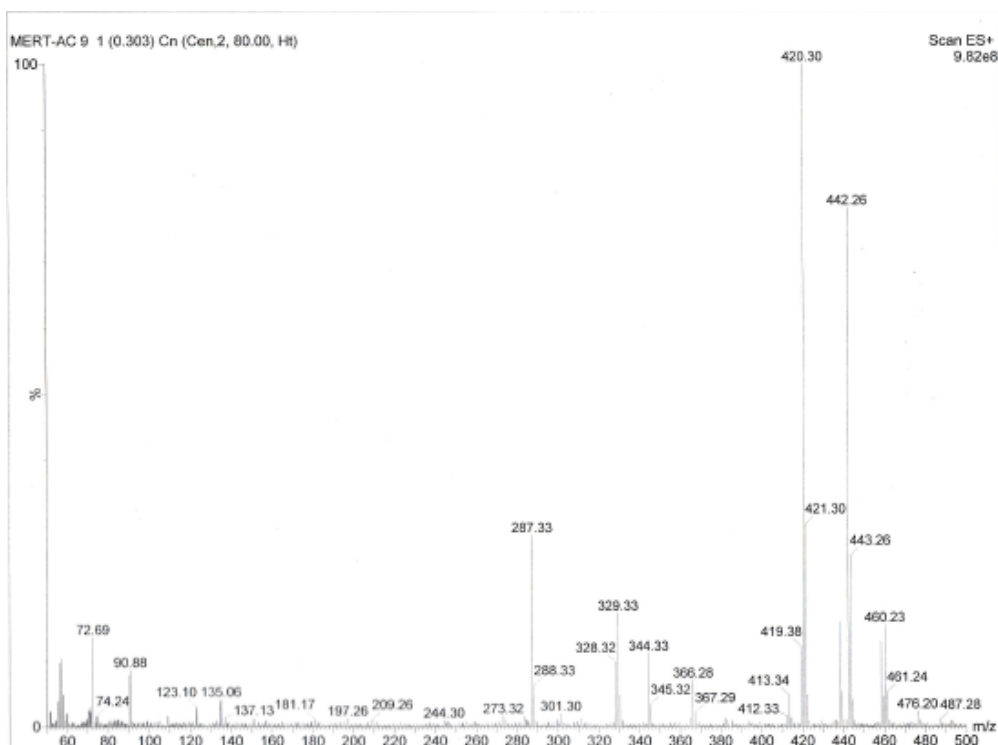
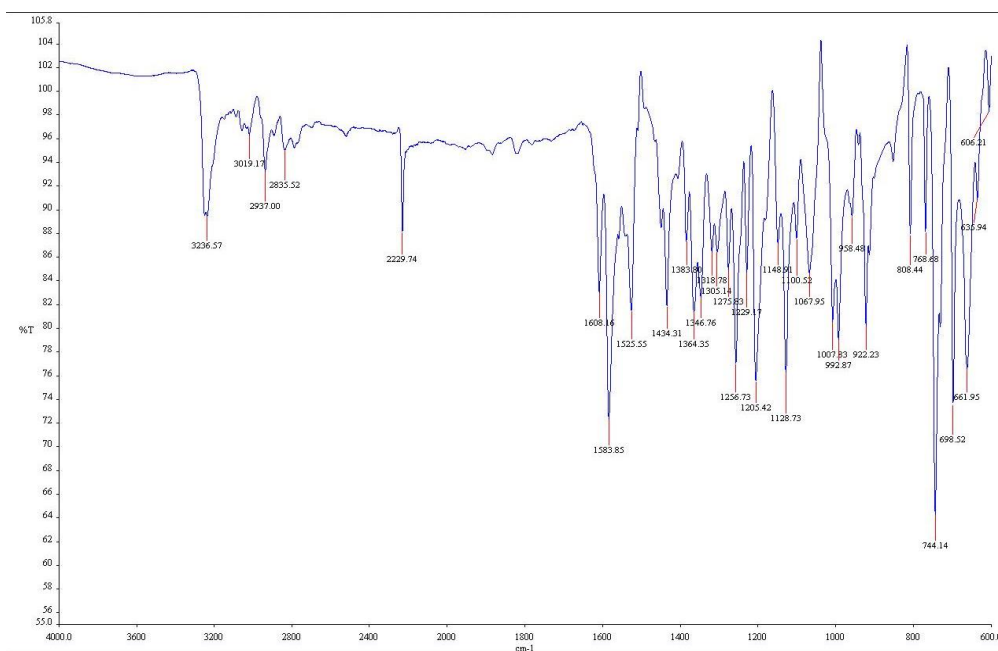
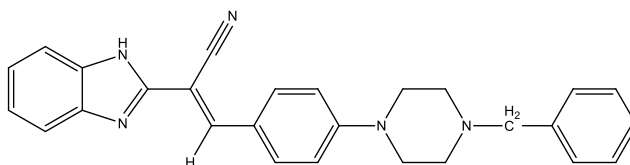
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 10 2018

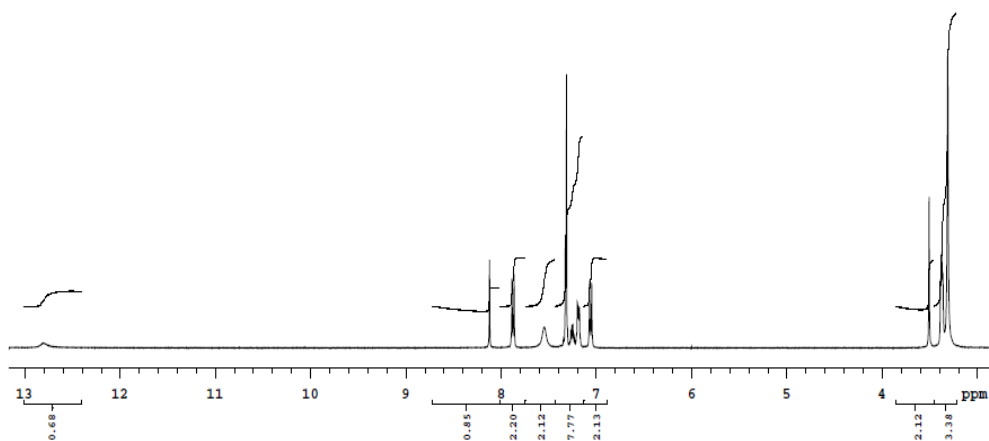
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmnr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
1536 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243766 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 20 min



**2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-benzilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril
(Bileşik 3h)**





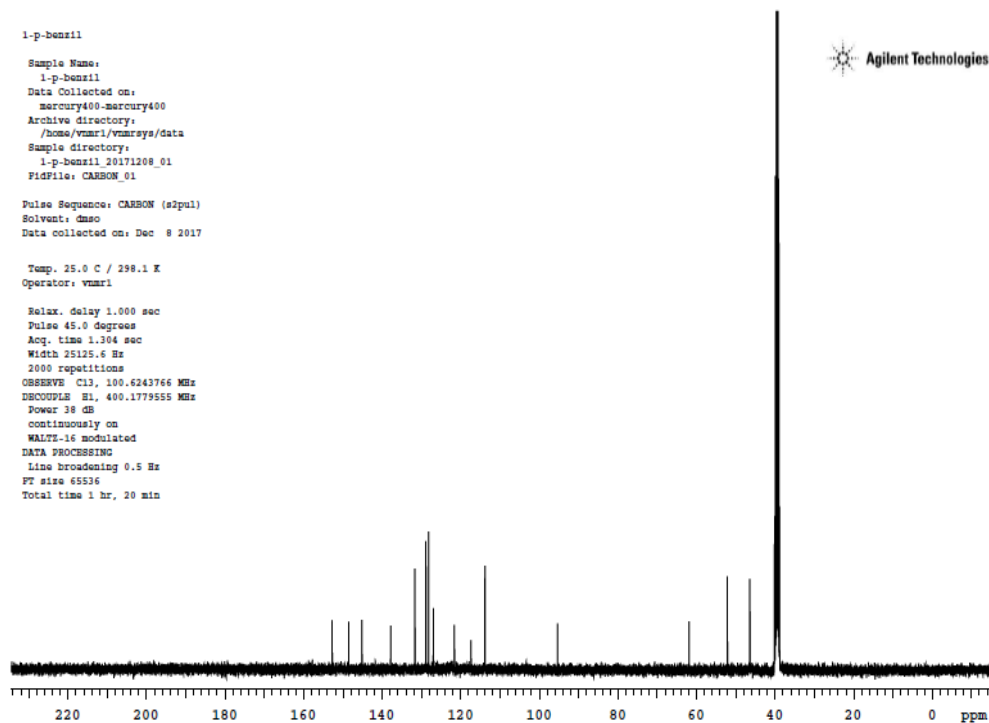
1-p-benzil

Sample Name:
1-p-benzil
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmari/vmarsys/data
Sample directory:
1-p-benzil_20171208_01
Fidfile: CARBON_01

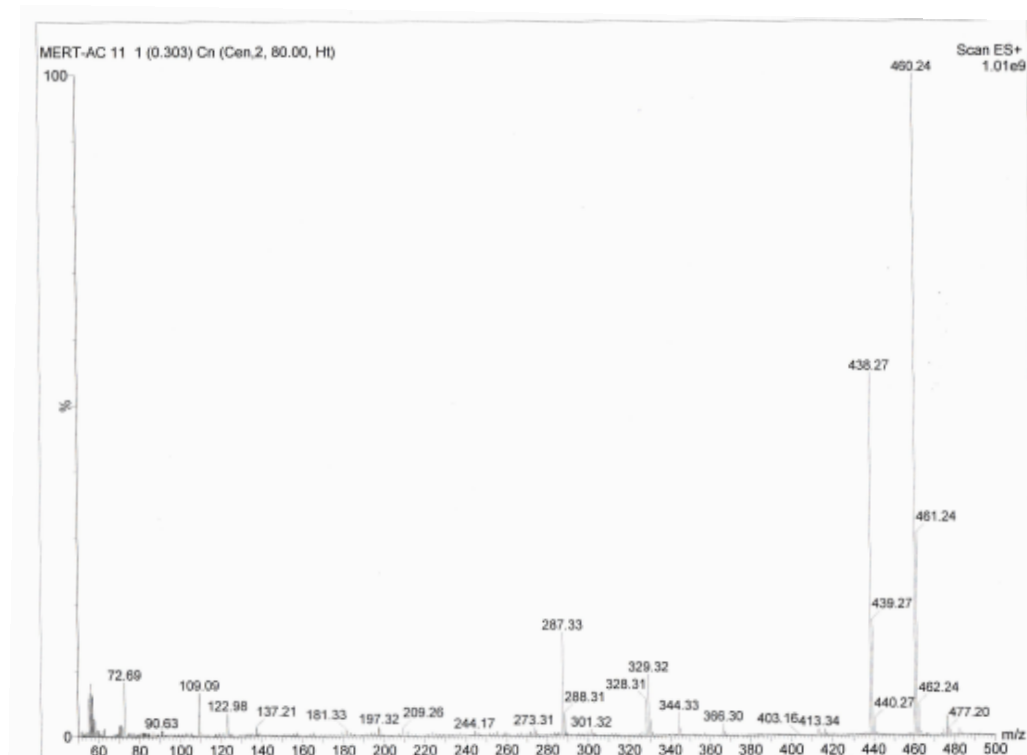
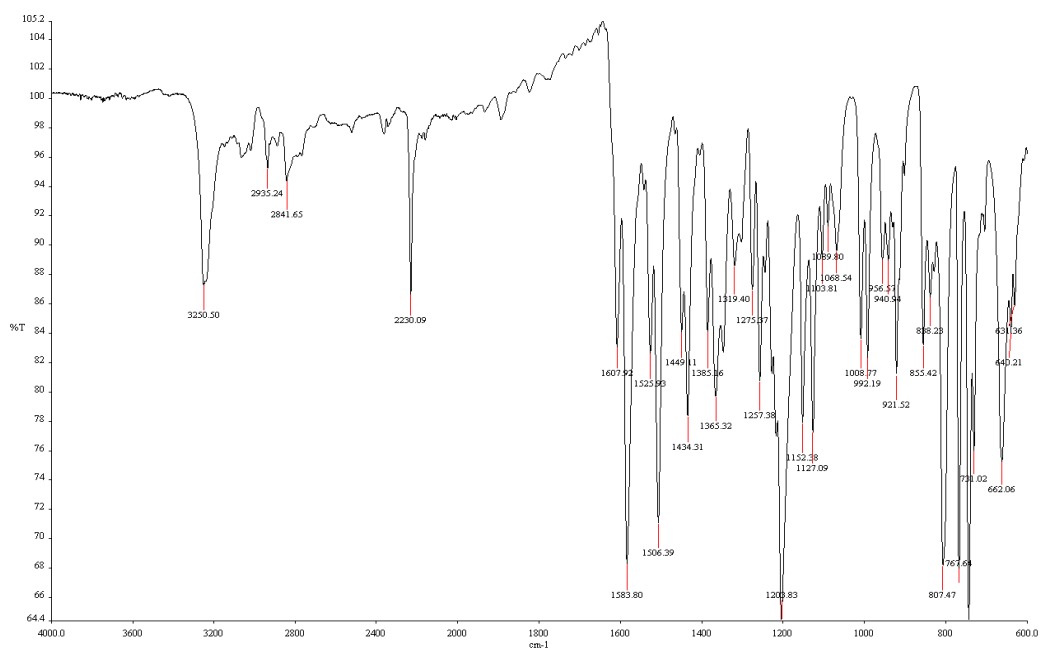
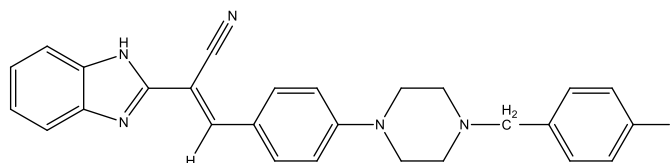
Pulse Sequence: CARBON (zgpg3)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 8 2017

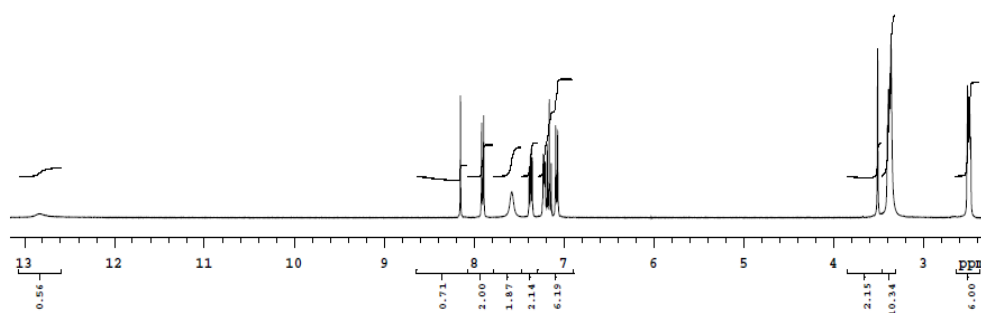
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmari

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE CH3, 100.6243766 MHz
PROCPARM RL, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 20 min



2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3i)





4-p-BaF

Sample Name:
4-p-BaF

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:
4-p-BaF_20180310_01

FidFile: current

Pulse Sequence: CARRON (s2pul)

Solvent: dmsc

Data collected on: Mar 10 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.550 sec

Width 21141.6 Hz

64 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243768 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz

Power 38 dB

continuously on

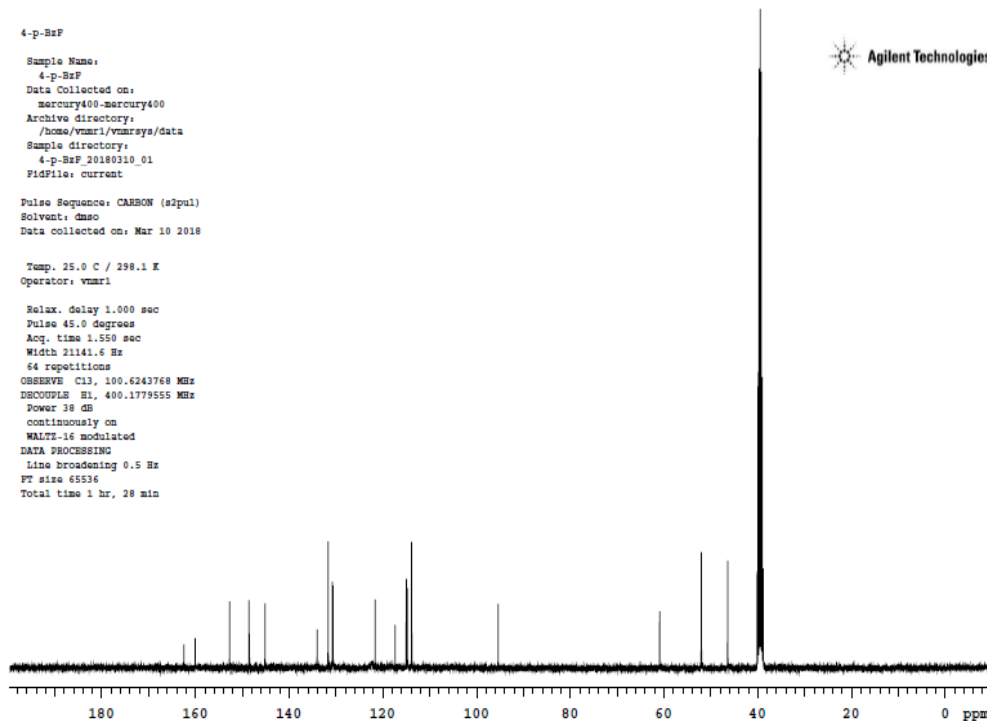
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

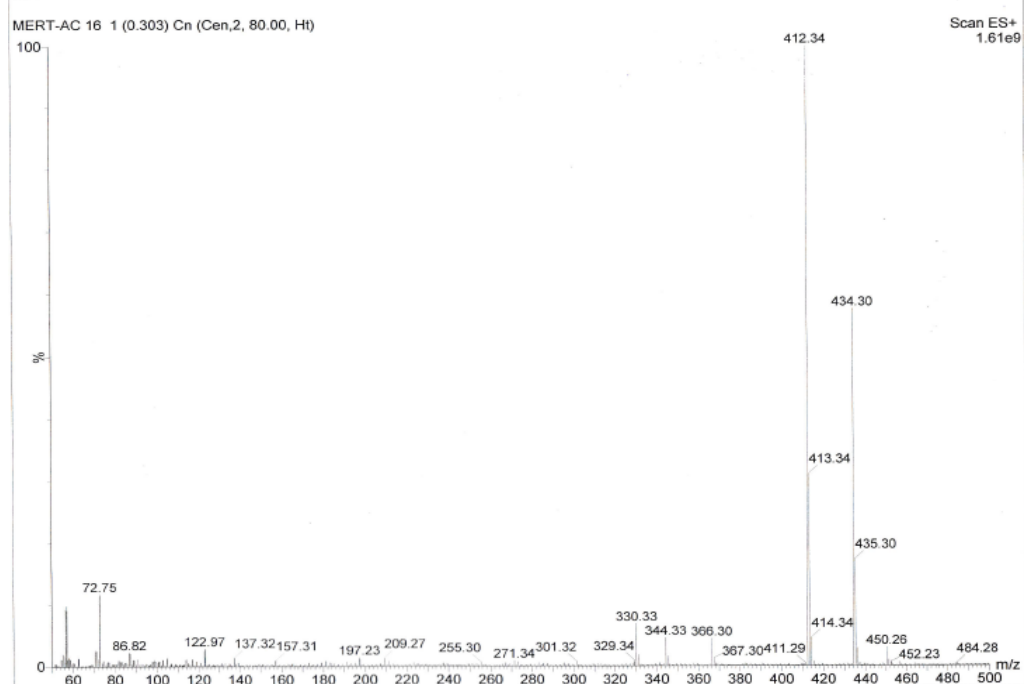
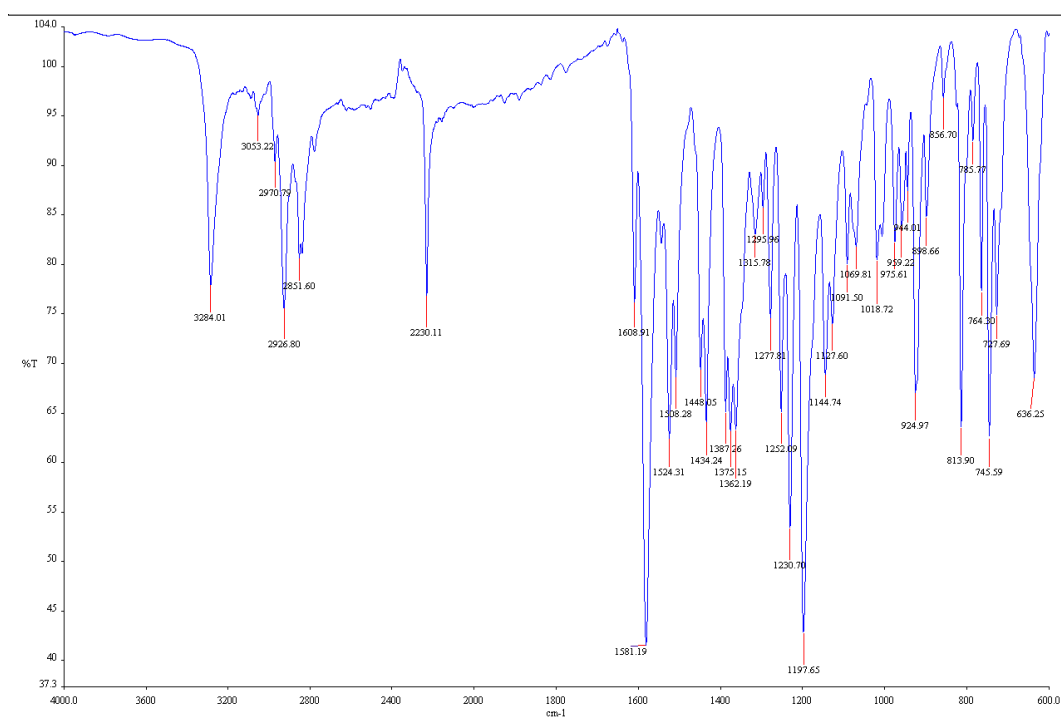
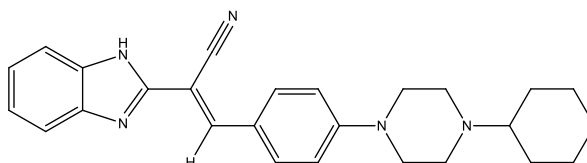
Line broadening 0.5 Hz

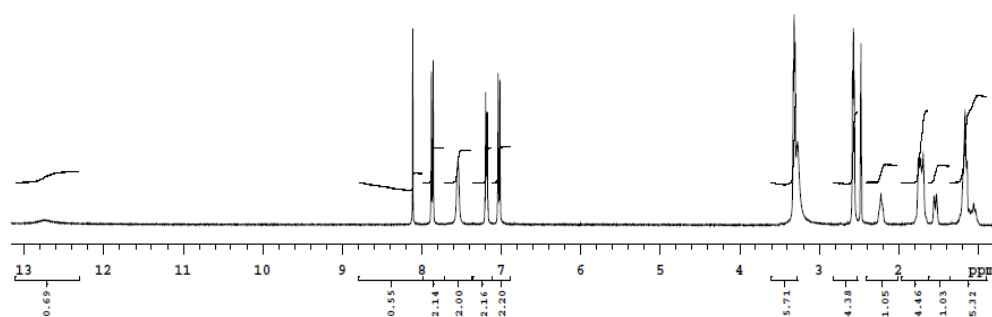
PT size 45536

Total time 1 hr, 28 min



2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-sikloheksilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril (Bileşik 3j)





1-P-hex

Sample Name:
1-P-hex

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vmari/vnmrsw/data

Sample directory:
1-P-hex.20180719_01

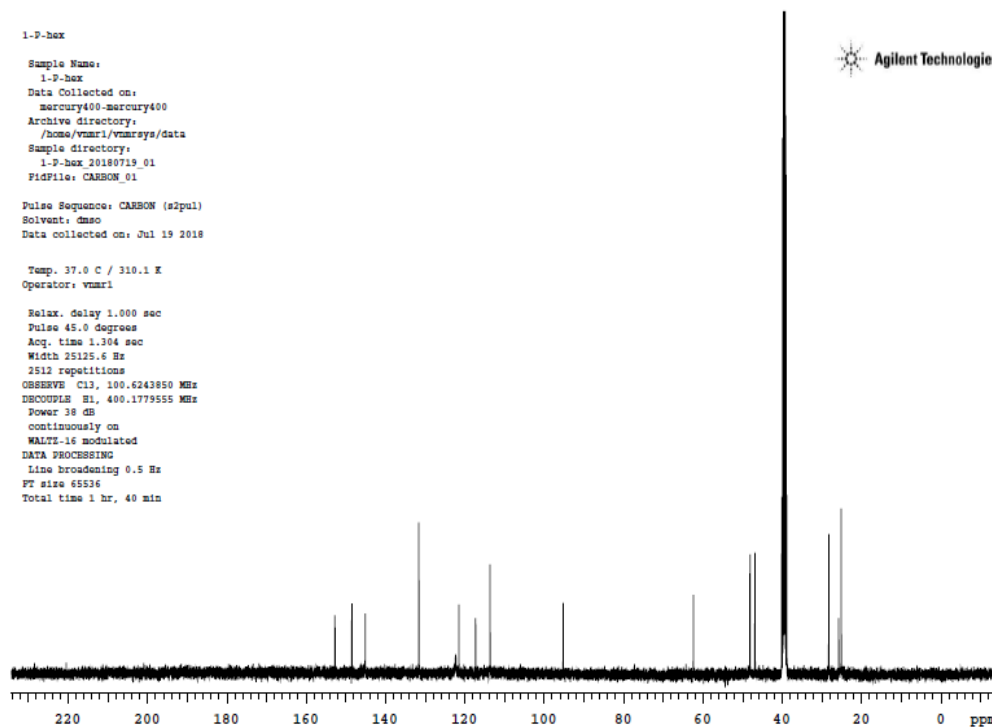
File: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jul 19 2018

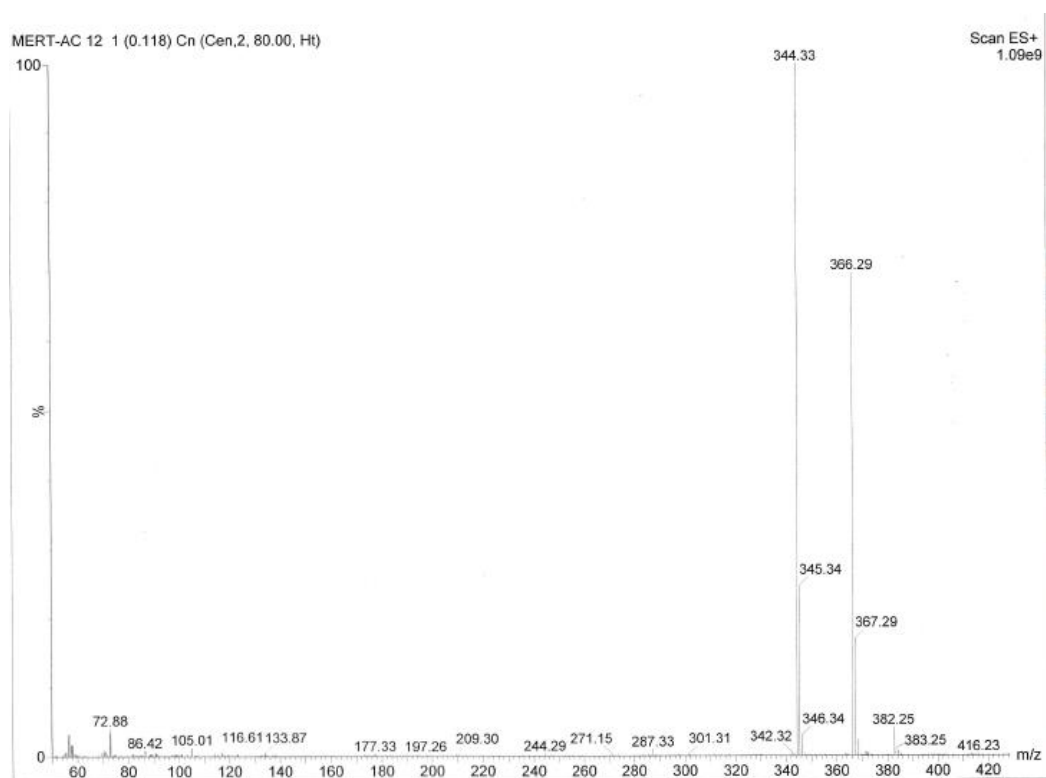
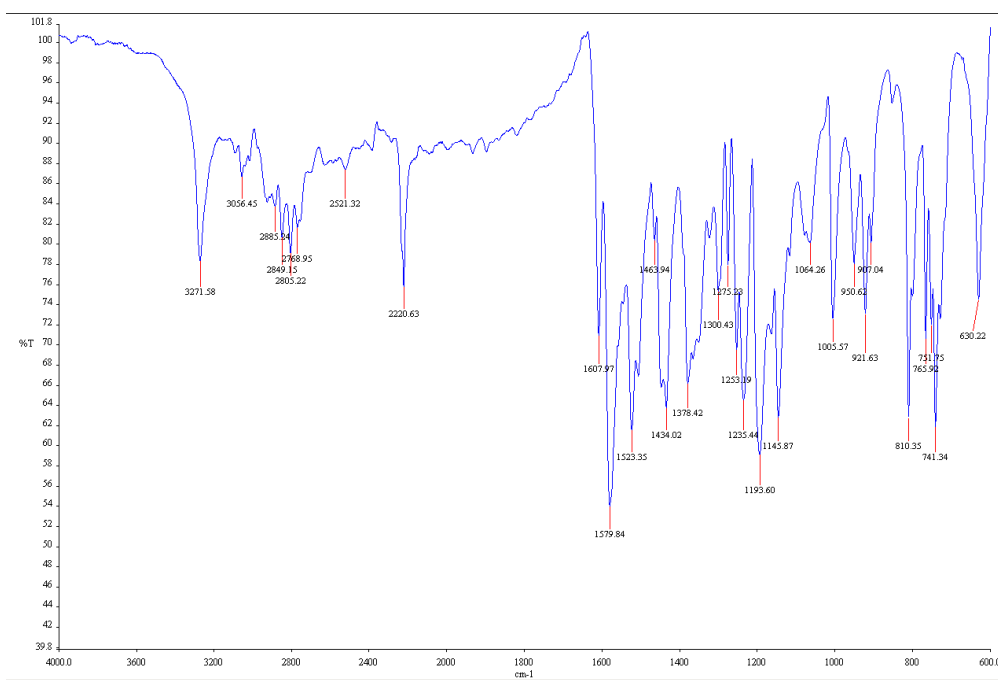
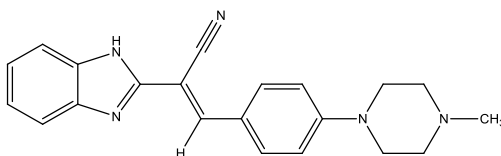
Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vmari

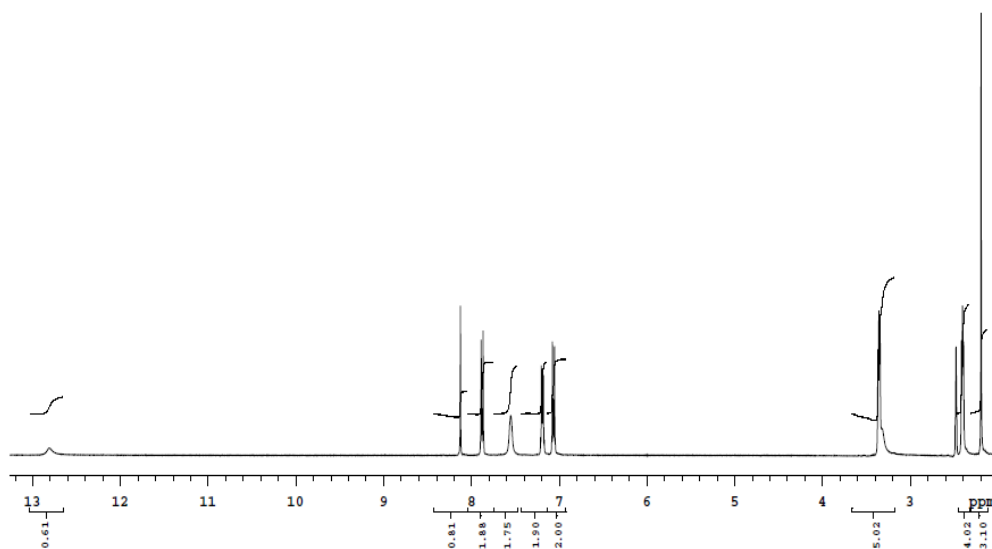
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
2512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243850 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
PT size 65536
Total time 1 hr, 40 min



2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)akrilonitril
(Bileşik 3k)





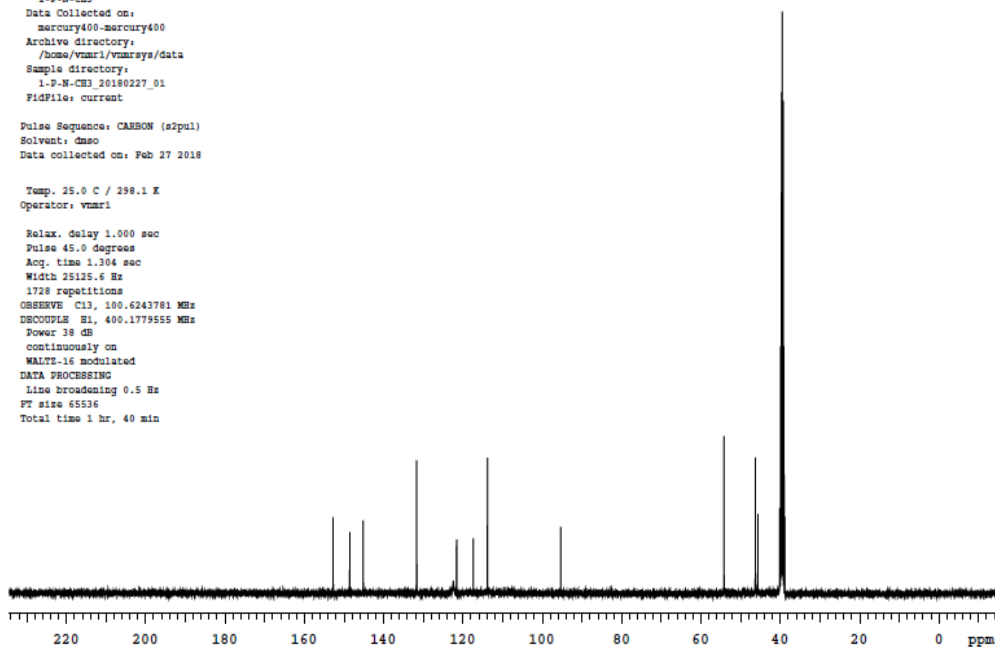
1-P-N-CH3

Sample Name:
1-P-N-CH3
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory:
1-P-N-CH3_20180227_01
FidFile: current

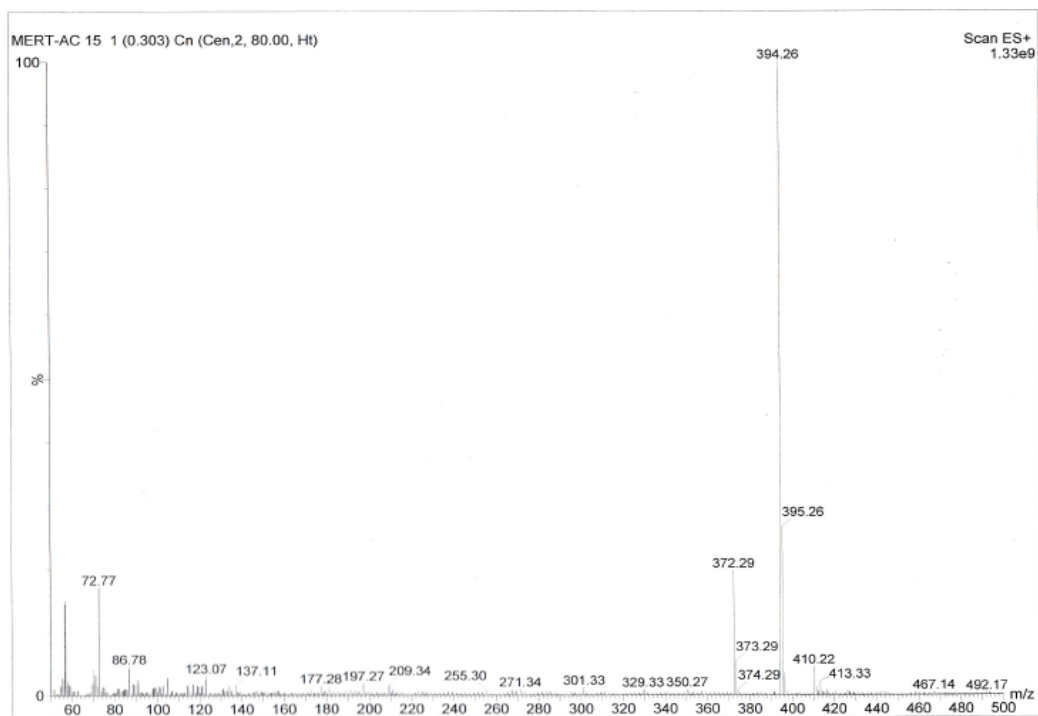
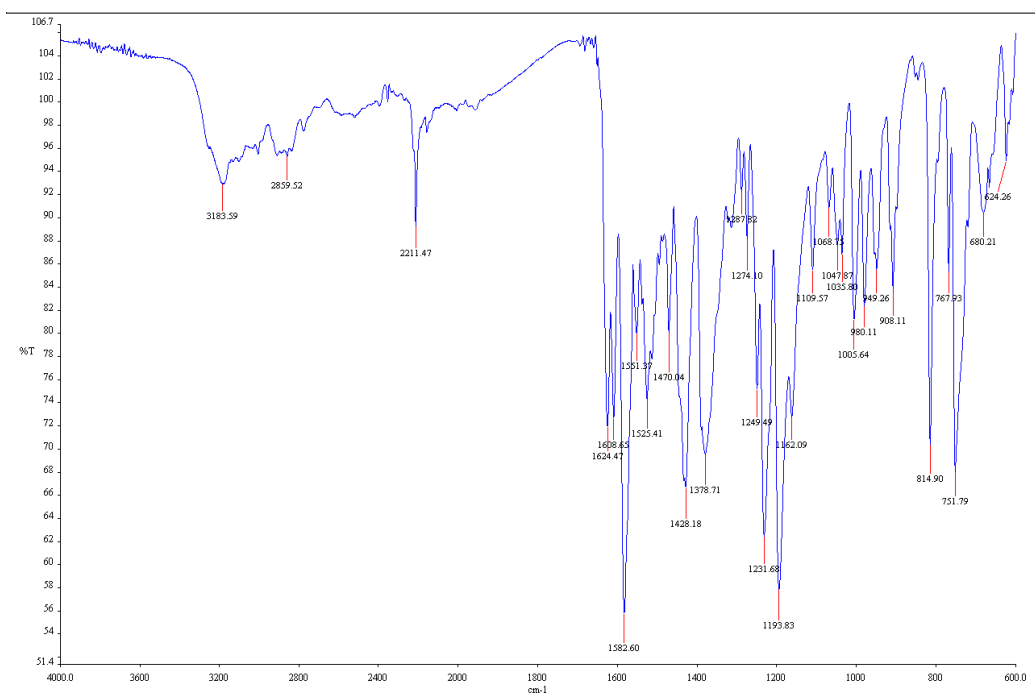
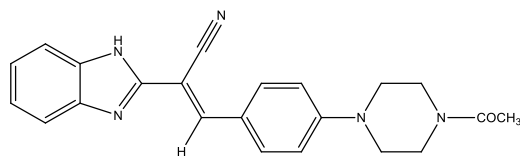
Pulse Sequence: CARBON (zgpg2)
Solvent: dmso
Data collected on: Feb 27 2018

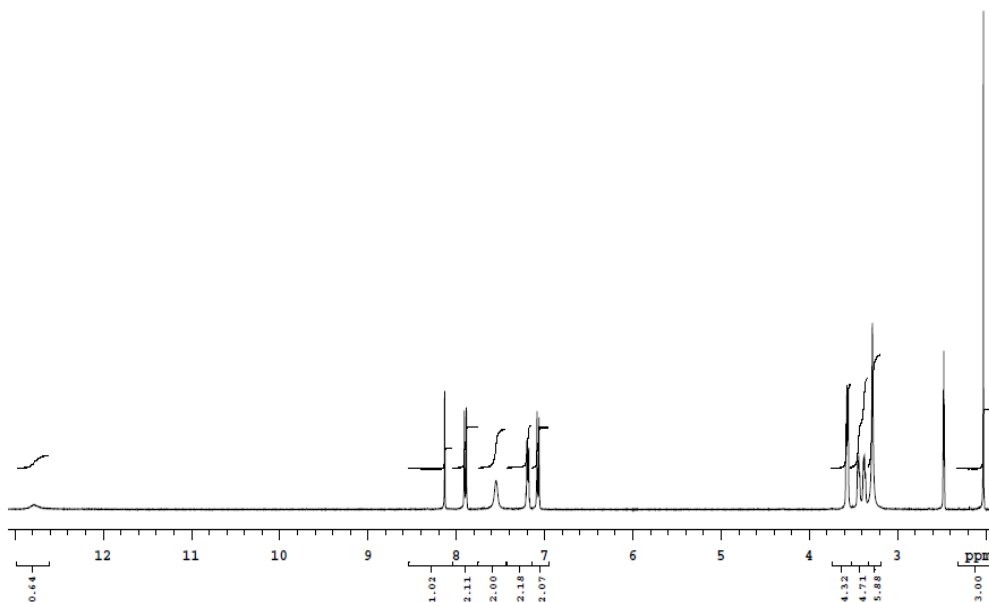
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
1728 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243781 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 40 min



3-(4-(4-Asetilpiperazin-1-il)fenil)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)akrilonitril
(Bileşik 3I)





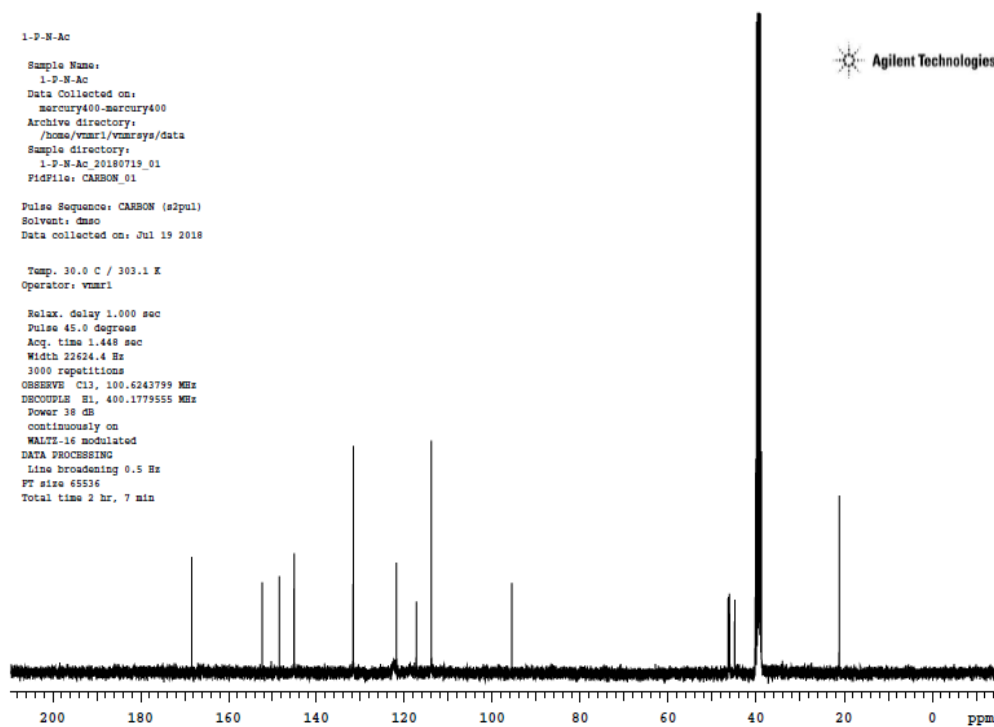
1-P-N-Ac

Sample Name:
1-P-N-Ac
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/bios/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
1-P-N-Ac 20180719_01
Fidfile: CARBON_01

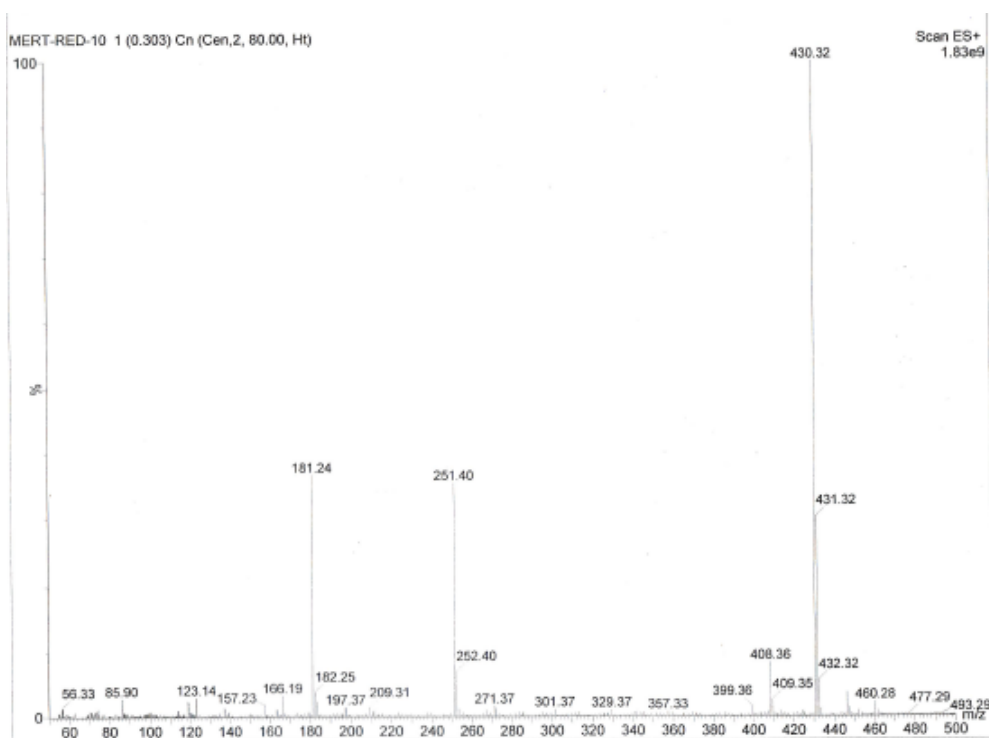
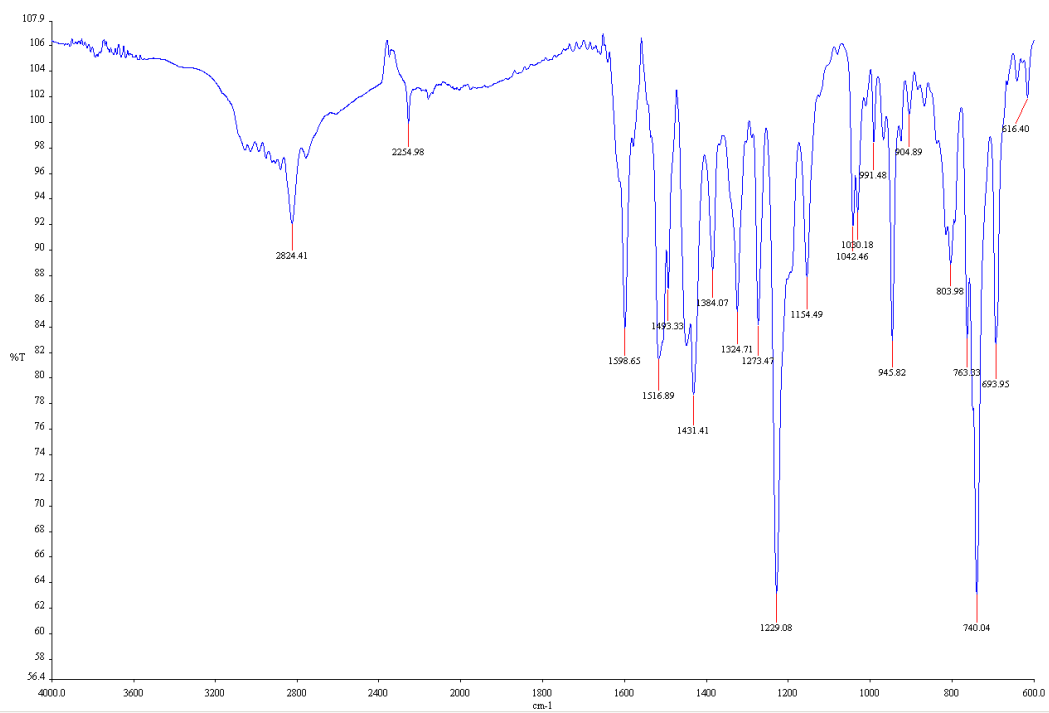
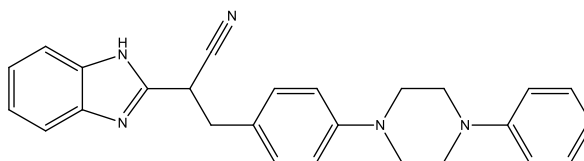
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jul 19 2018

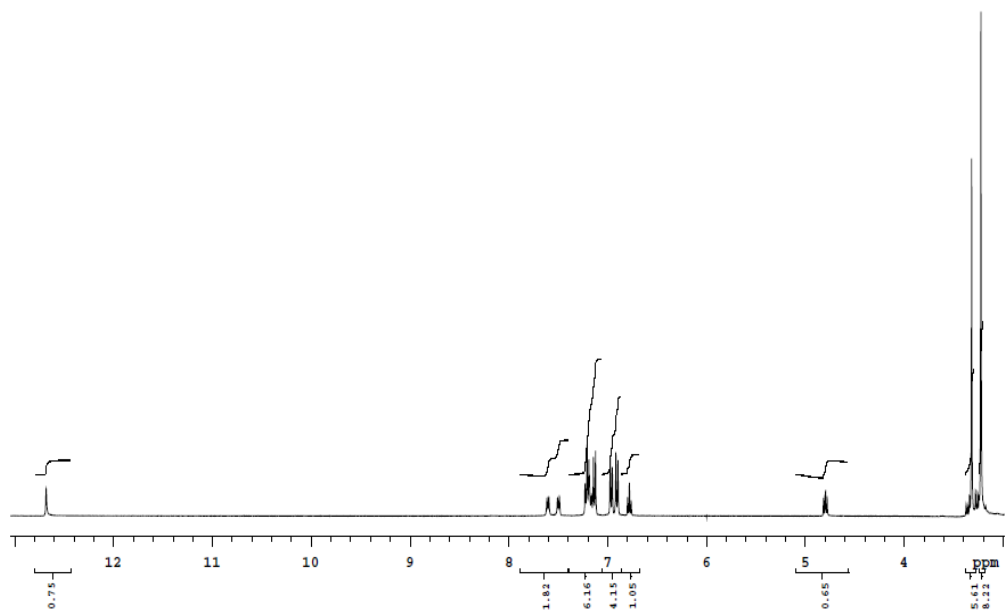
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.448 sec
Width 22624.4 Hz
3000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243799 MHz
DECOUPLE E1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 2 hr, 7 min



2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil)propannitril
(Bileşik 4a)





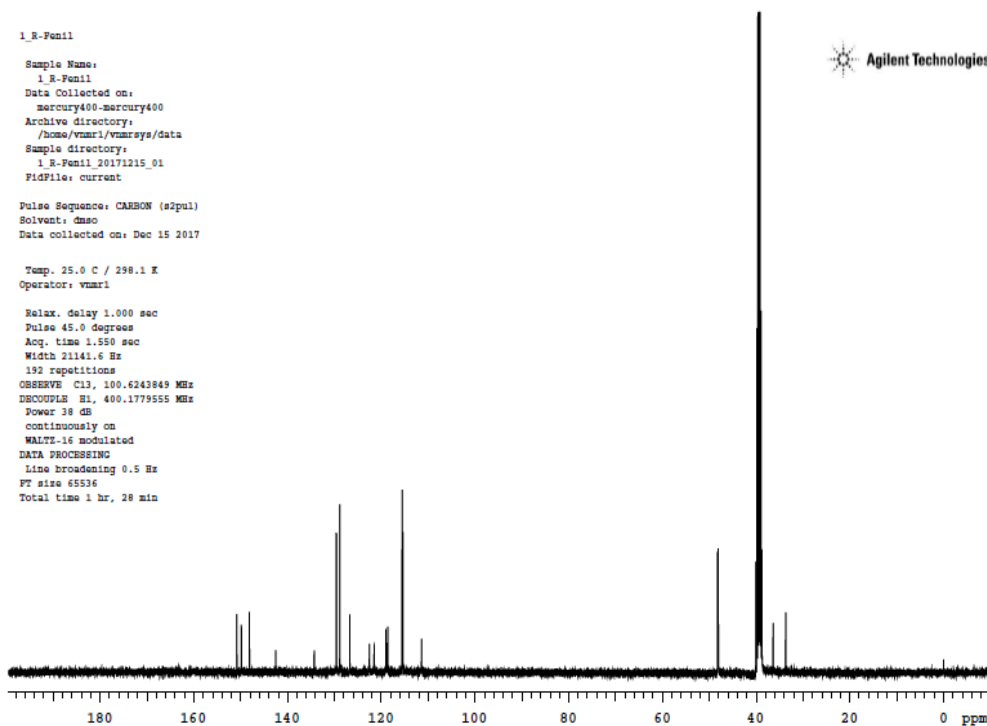
1,3-Pent1

Sample Name:
1,3-Pent1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmari/vmarsys/data
Sample directory:
1,3-Pent1_20171215_01
FidFile: current

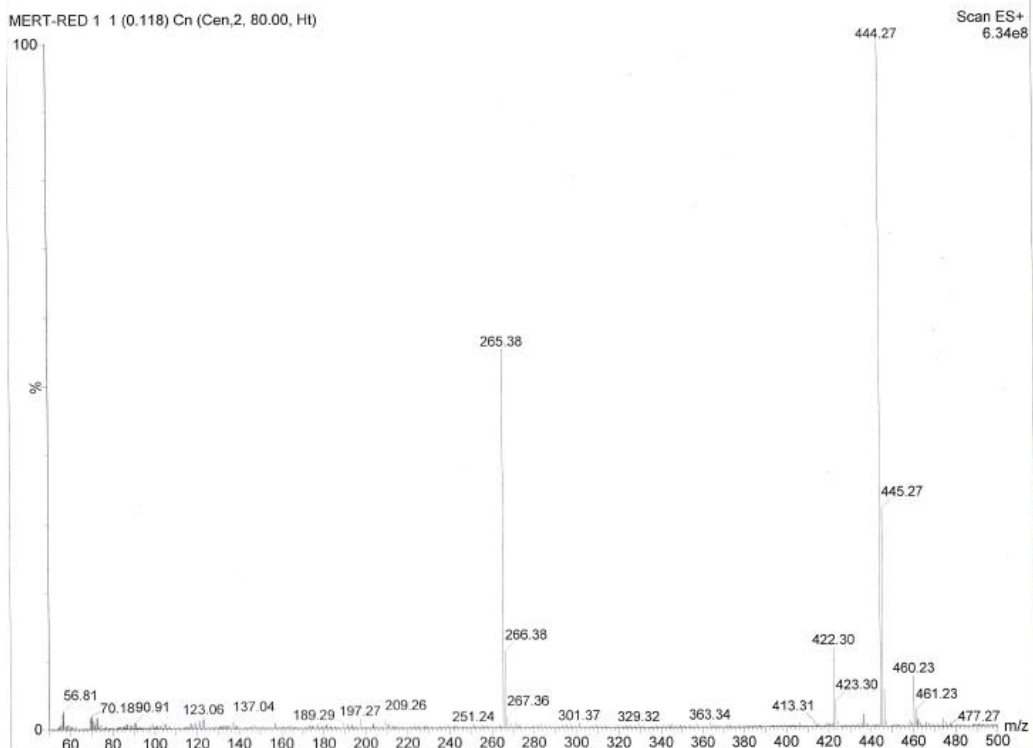
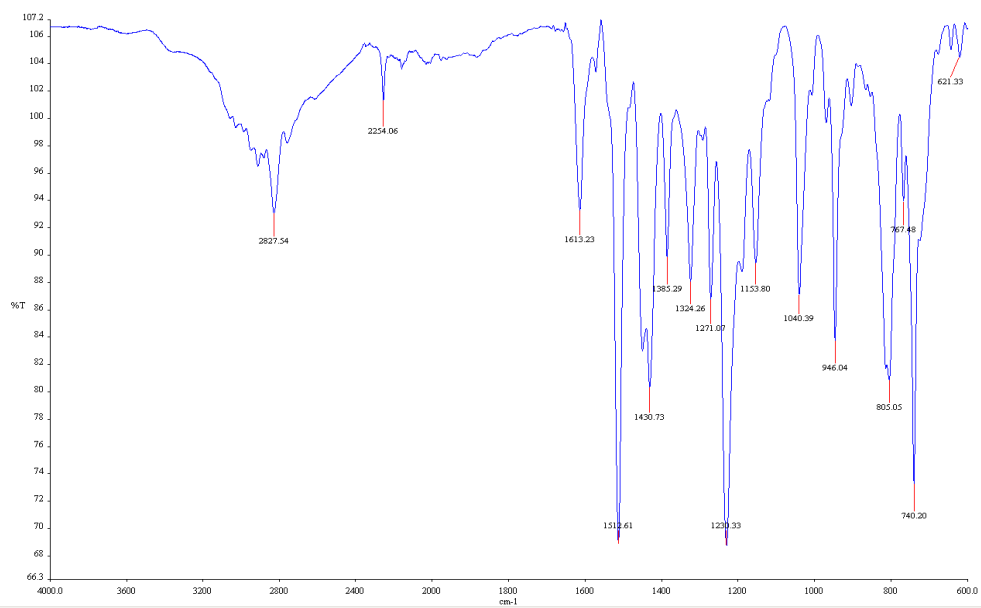
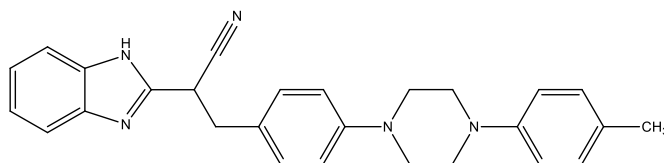
Pulse Sequence: CARBON (zgpg3)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 15 2017

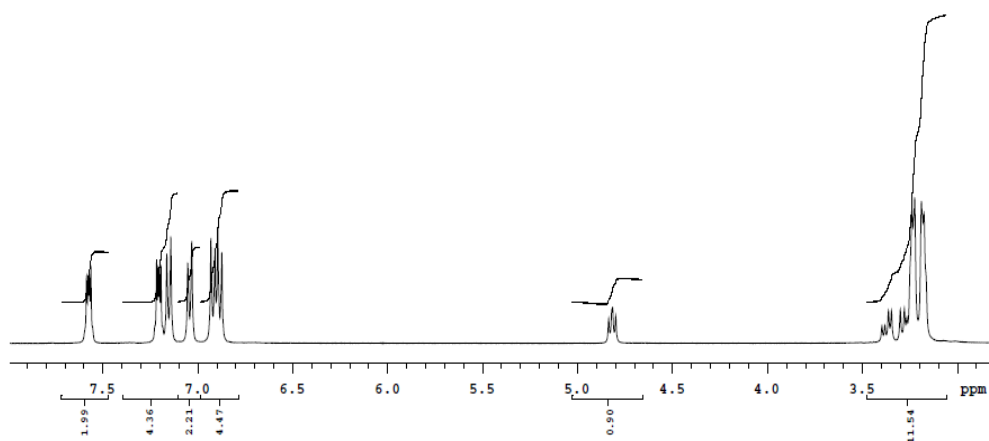
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmari

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
192 repetitions
OBSERVE CH, 100.6243849 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
PT size 65536
Total time 1 hr, 28 min



2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)fenil)propannitril (Bileşik 4b)





1RCH3

Sample Name:
1RCH3

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:
1RCH3_20171109_01

FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: dmsc

Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 35.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.550 sec

Width 21141.6 Hz

2176 repetitions

OBSERVE C13, 100.6244107 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz

Power 38 dB

continuously on

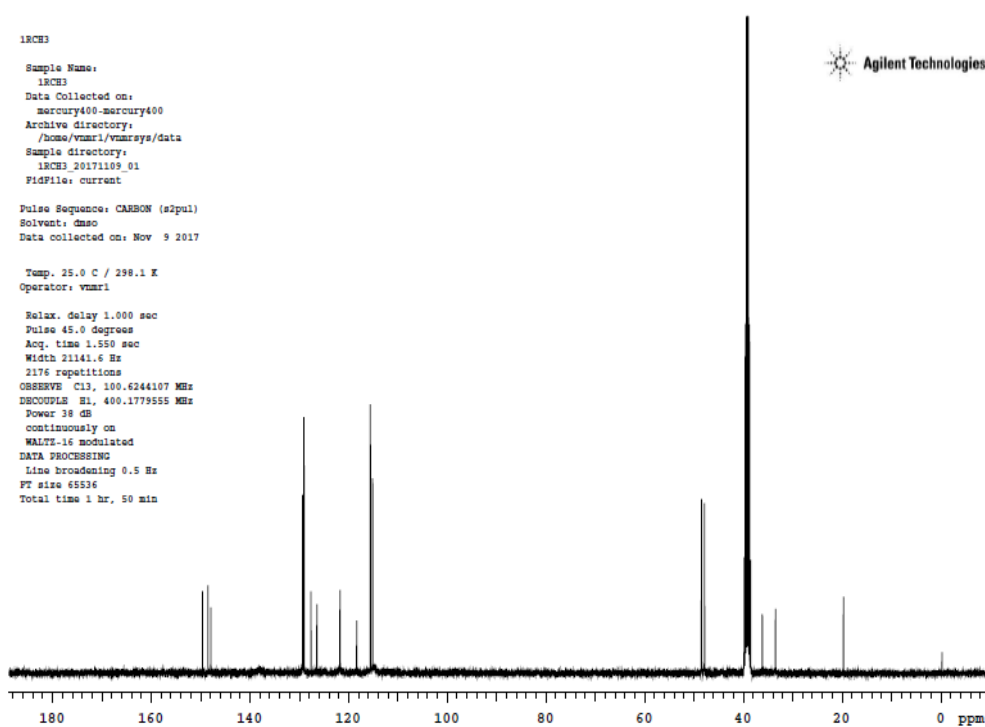
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

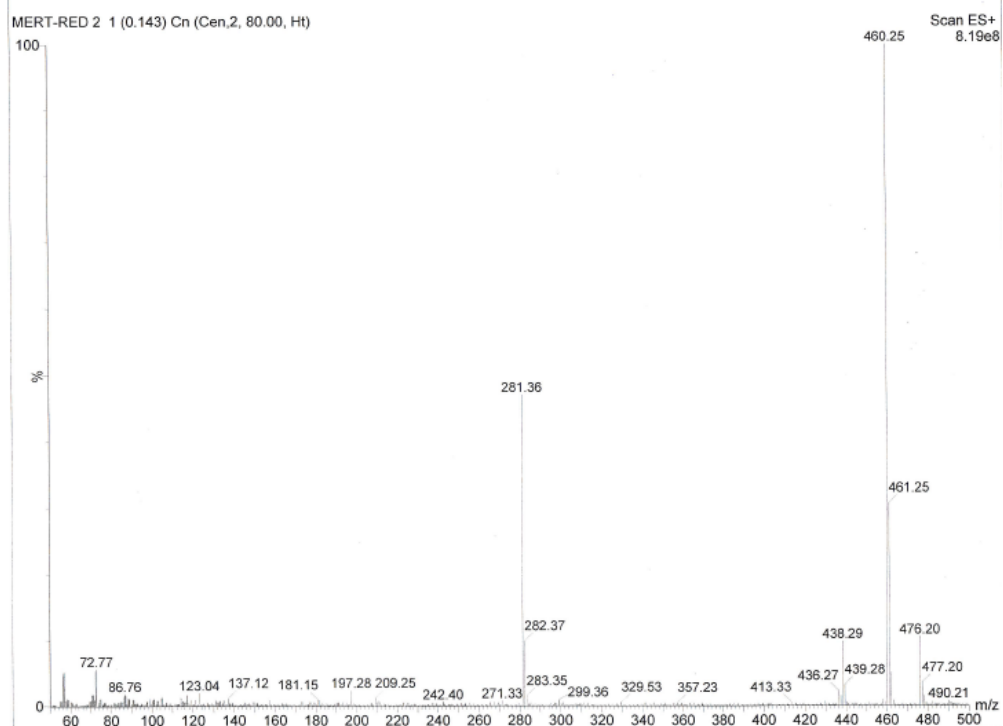
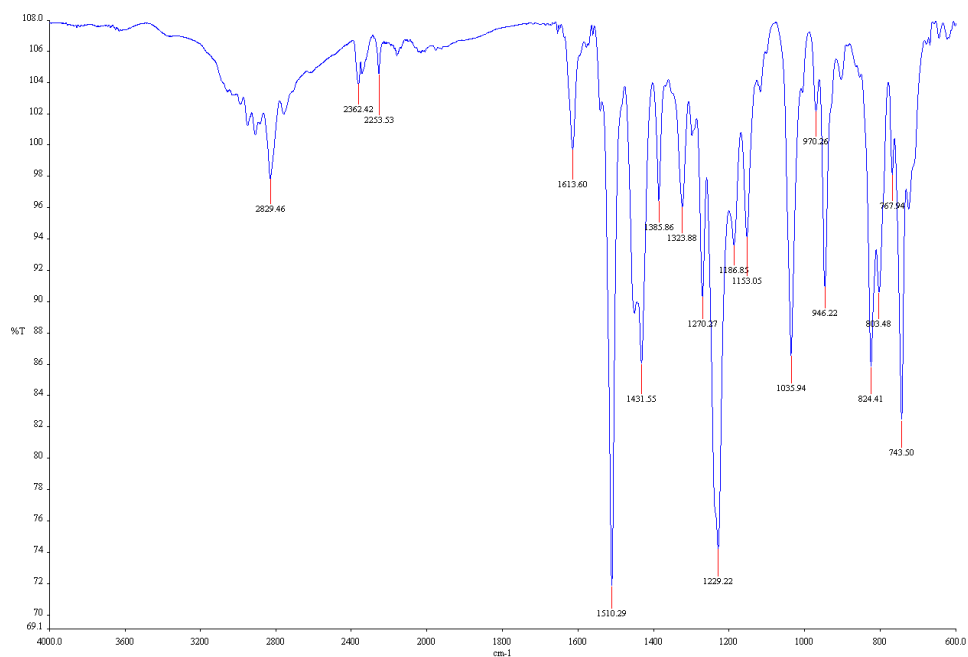
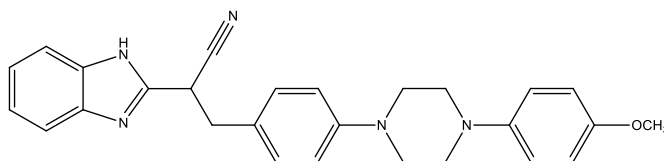
Line broadening 0.5 Hz

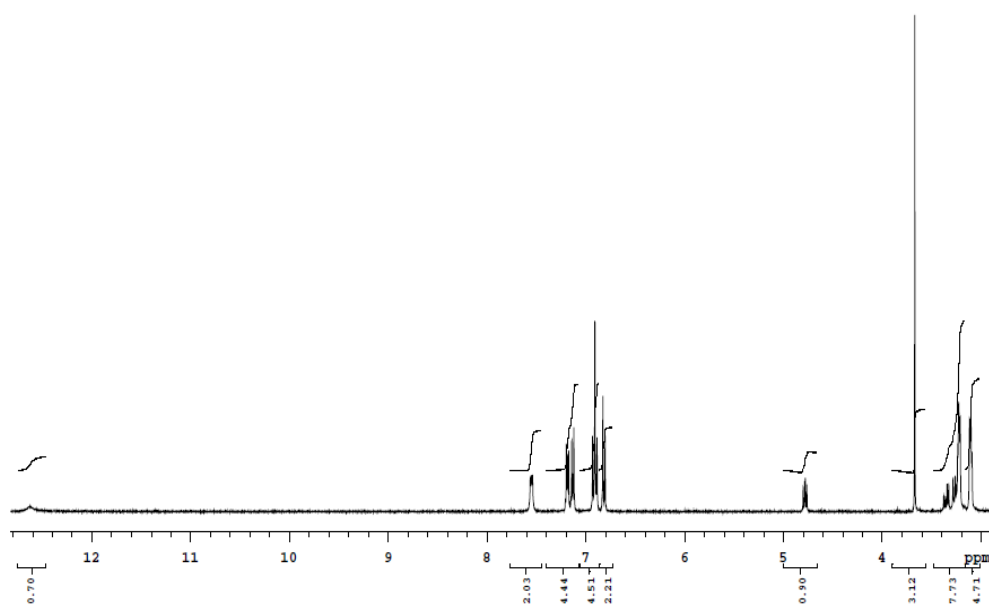
FT size 65536

Total time 1 hr, 50 min



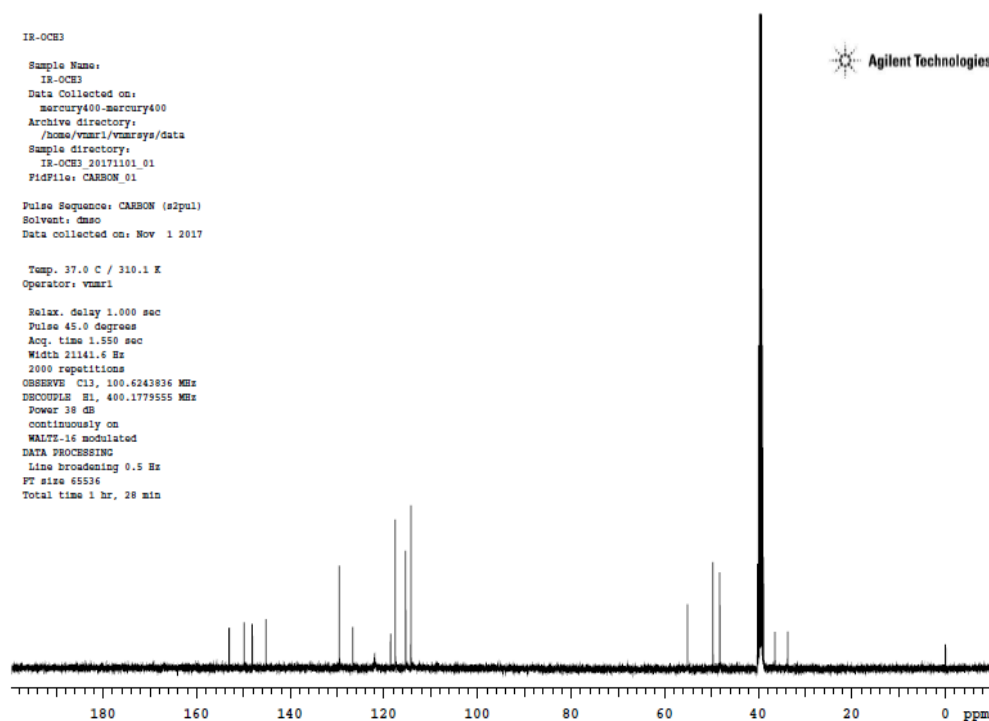
2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-(4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il)fenil)propannitril (Bileşik 4f)





IR-OCE3
 Sample Name:
 IR-OCE3
 Data Collected on:
 Mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrns/data
 Sample directory:
 IR-OCE3_20171101_01
 FIDfile: CARBON_01
 Pulse Sequence: CARBON (zgpg3)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Nov 1 2017

Temp: 37.0 C / 310.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 2000 repetitions
 OBSERVE Ch1: 100.6242836 MHz
 PROCPPLR H1: 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 28 min



9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad: Mustafa Mert SIRIM
Doğum yeri, tarihi: Bafra-1991
Uyruđu: T.C.
İletişim: mertsirim@hacettepe.edu.tr – 0538-507-09-18

Eğitim Bilgileri

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi 2010-2015
Sinop Fen Lisesi 2005-2009

Mesleki Deneyim

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi-Araştırma görevlisi: Ekim 2017 - devam
EDAK Ecza Deposu Samsun 19 Mayıs Şubesi: Mayıs 2016 - Mart 2017